

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND

Tartu Ülikooli keemia instituut

Jaana Heiter

**(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-DIALKÜÜLAMINO-2,6-
DIOKSABITSÜKLO[3.3.0]OKTAANI DERIVAATIDE
SÜNTEESIMEETODITE UURIMINE**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendaja: PhD Lauri Toom

TÜ Tehnoloogiainstituudi vanemteadur

Kaitsmisele lubatud

Juhendaja

allkiri, kuupäev

Tartu 2014

Sisukord

1	Kasutatud lühendid	4
2	Sissejuhatus	5
3	Kirjanduse ülevaade	6
3.1	Kiraalsete ühendite tähtsus	6
3.2	Lämmastikku sisaldavad ligandid	7
3.2.1	Bimorfoliinid	8
3.2.2	Sparteiin	9
3.3	Isoheksiidi derivaadid biomassist	10
3.4	Isomanniidi derivaadid	12
3.5	Isomanniidi di- <i>endo</i> derivatiseerimine	13
3.6	Võimalused isomanniidi amineerimiseks	14
3.6.1	Primaarse diamini süntees läbi diasiidi	14
3.6.2	Amineerimine Hünigi aluse juuresolekul	15
3.6.3	Amineerimine kasutades kaitstud amiini	16
4	Sünteesistrateegia ja tulemuste arutelu	19
4.1	Isomanniidi bromineerimine	21
4.2	Primaarse diamini süntees	22
4.3	Sekundaarse diamini süntees kaitsmata bensüülamiiniga	24
4.4	Sekundaarse diamini sünteesimeetodid kaitstud bensüülamiiniga	25
4.4.1	Boc-kaitstud bensüülamiini süntees	25
4.4.2	Reaktsioonid Boc-kaitstud bensüülamiiniga	25
4.5	Tertsiaarse diamini süntees	30
5	Eksperimentaalne osa	32
5.1	Kasutatud aparatuur ja töövahendid	32
5.2	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees	32
5.3	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-Diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees	33
5.4	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees	33
5.5	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-Dibensüülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees Hünigi aluse juuresolekul	34
5.6	Boc-kaitstud bensüülamiini süntees	34
5.7	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-Bis[(1,1-dimetüületoksü)karbonüül]bensüülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees	35
5.7.1	Keevas tolueenis	35

5.7.2	TBAI ja Cs_2CO_3 juuresolekul.....	35
5.7.3	Aluse abil.....	36
5.7.4	Naatrium dodetsüülsulfaadi abil.....	38
5.7.5	Faasiülekandekatalüsaatori abil.....	38
5.8	Tertsiaarse diamiini süntees.....	38
6	Kokkuvõte	39
7	Kasutatud kirjandus	40
8	Summary.....	43
9	Lisad (TMR spektrite koopiad)	44

1 Kasutatud lühendid

• Ak	-	alküül
• Al	-	allüül
• (Boc) ₂ O	-	Boc-anhüdriid ehk di- <i>tert</i> -butüüldikarbonaat
• bar	-	rõhu ühik baar
• Bn	-	bensüül
• CDCl ₃	-	deutereeritud kloroform
• CH ₂ Cl ₂	-	diklorometaan
• dd	-	topeltdublett
• DMAP	-	4-dimetüülaminopüridiin
• DMF	-	<i>N,N</i> -dimetüülformamiid
• ddppi	-	1,4:3,6-dianhüdriid-2,5-dideoksü-2,5-bis(difenüül-fosfaano)- <i>L</i> -iditool
• ddppm	-	1,4:3,6-dianhüdriid-2,5-dideoksü-2,5-bis(difenüül-fosfaano)- <i>D</i> -mannitool
• EtOAc	-	etüülatsetaat
• EtOH	-	etanool
• h	-	tund
• HCl	-	vesinikkloriidhape
• IUPAC	-	süsteemiline keemianomenklatuur
• m	-	multipllett
• MeOH	-	metanool
• n-BuLi	-	<i>n</i> -butüüllitium
• Pd/C	-	pallaadium sõel
• Ph	-	fenüül
• PPh ₂	-	difenüülfosfaan
• PPh ₃	-	trifenüülfosfaan
• p-TSA	-	<i>p</i> -tolueensulfoonhape
• r.t.	-	toatemperatuuril
• R _f	-	retentsioonifaktor
• s	-	singlett
• SDS	-	naatrium dodeetsüülsulfaat
• S _N 2	-	teist järku nukleofiilne asendusreaktsioon
• TBAHS	-	tetrabutüülammooniumvesiniksulfaat
• TBAI	-	tetrabutüülammooniumjodiid
• TFA	-	trifluoroetaanhape
• THF	-	tetrahüdrofuraan
• TMR	-	tuumamagnetresonantsspektroskoopia
• TMS	-	tetrametüülsilaan
• TsCl	-	tosüülkloriid ehk 4-metüülbenseensulfonüülkloriid
• UV	-	ultraviolett

2 Sissejuhatus

Seoses fossiilsete kütuste varude kahanemisega on ulatuslikult suurenenud uurimuste hulk taastuvatest loodusvaradest saadavate kemikaalide rakendamise alal. Biomassist pärinevad isoheksiidid pakuvad suurt huvi tänu oma päritolule ja struktuurile. Tegu on kiraalsete bitsükliliste alkoholidega, mida saadakse tselluloosi töötlemisel. Isomanniid, mis on isorobiidi ja isoidiidi kõrval üks kolmest isoheksiidi isomeerist, pakub eelkõige huvi oma funktsionaalrühmade konfiguratsiooni tõttu. Asendades hüdroksüülrühmad aminorühmadega, saadakse ühend, mida võiks kasutada kiraalse bidentaatses ligandina asümmeetrilistes katalüütilistes reaktsioonides kui ühendeid, mis määravad produktide steerikat. Üldiselt on kiraalsete ligandide süntees kallis ja keerukas, kuid isomanniid on selles valdkonnas atraktiivne lähteühend just oma olemasoleva kiraalsuse ning biomassi päritolu tõttu.

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida isomanniidi aminoderivaatide sünteesimeetodeid. Isomanniidi aminoderivaatidel on head eeldused bidentaatses ligandina metallkompleksi moodustamiseks, sest tegu on jäiga kiraalse bitsüklilise ühendiga, mis omab C₂-sümmeetriatelge ning mille lämmastikud on ruumis üksteisest vajalikul kaugusel, et kelateerida metalli. Sarnaseid ühendeid on samal eesmärgil sünteesitud ka varem, kuid lähteühendina kasutati isosorbiidi. [1] Isosorbiid on isomanniidist odavam isomeer, kuid ruumilisest aspektist lähtudes on isomanniidil paremad eeldused vajaliku aminoderivaadi moodustamiseks, sest asendusrühmad asuvad juba di-*endo* asendis ning vajalikke aminoderivaate on võimalik sünteesida vähemkeerukate etappidena.

3 Kirjanduse ülevaade

3.1 Kiraalsete ühendite tähtsus

Kaasaegses orgaanilises keemias on oluliseks valdkonnaks ning samas ka väljakutseks enantiomeerselt puhaste ühendite süntees. Kindel kiraalne konfiguratsioon ühendite juures on oluline seetõttu, et sellest sõltuvad ka aine keemilised ja bioloogised omadused. Ravimite puhul on nõue [2], et iga uue aine puhul, mis esineb ratseemilise seguna, tuleb kindlaks määrata mõlema enantiomeeri aktiivsus ning näidata, et mittesoovitud enantiomeer ei põhjusta mingeid kõrvaltoimeid. Seetõttu on kasulik sünteesida aineid nii, et tekiks vaid soovitud enantiomeer või oleks seda ratseemilises segus suures ülehulgas.

Puhaste enantiomeeride saamiseks on kolm põhilist võimalust: kasutada sünteesiks kiraalseid lähteühendeid, lahutada ained ratseemilisest segust ning asümmeetriline süntees. Asümmeetrilist sünteesi võib läbi viia, kasutades kiraalseid reagente või abiühendeid, kuid võrreldes kahe eelnevaga on kõige suuremad eelised asümmeetrilisel katalüüsil, sest väikesest kogusest enantiomeerselt puhtast materjalist on võimalik saada suuri koguseid enantiomeerselt rikastatud või enantiomeerselt puhtaid materjale. Biomassist saadavate odavate ja innovatiivsete katalüsaatorite arengut peetakse üheks võtmeprotseduuriks, et suurendada reaktsiooni ulatust ja potentsiaali metallkatalüüsitud kiraalsetes sünteesides. [3]

Metallkatalüsaatori katalüütiline aktiivsus sõltub selles olevast metallist ja asümmeetria enamasti orgaanilisest ligandist, mis on seotud selle metalliga. Ligandid kontrollivad reagentide seostumist ning järgnevat reaktsiooniteed steeriliste ja elektroonsete vastasmõjude kaudu. Tavapärast kasutatavad elektrondonoorsed aatomid, näiteks fosfor, lämmastik, hapnik ja väävel aitavad elektroonselt mõjutada metalliaatomit. Asümmeetrilistes sünteesides on edukalt kasutatud ligandidena nii mono-, bi- kui ka polüdentaatseid ligande. Selleks, et määrata uute sünteesitud ligandide katalüütiline aktiivsus ja enantioselektiivsus, tuleb uurida nendest moodustunud metallikomplekse. Metallkompleksidega viiakse läbi erinevaid testreaktsioone, milleks võib olla näiteks alkeenide ja karbonüülrühmade hüdrogeenimine. Tavaliselt sobib mingit tüüpi ligand hästi vaid mõne reaktsiooni läbiviimiseks ning seetõttu üritatakse leida selliseid universaalseid ligande, mis sobiksid paljude erinevate reaktsioonide jaoks. [2]

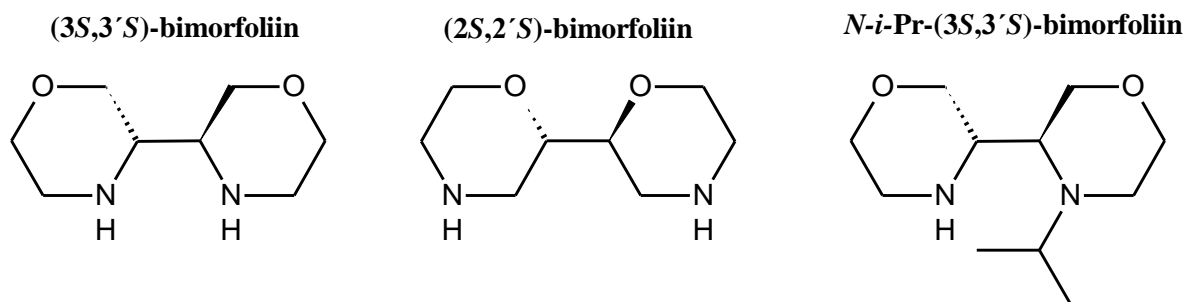
3.2 Lämmastikku sisaldavad ligandid

Kiraalsed lämmastikku sisaldavad ühendid on leidnud rakendust ligandidena mitmetes asümmeetrilistes reaktsioonides. Nendel ühenditel on omadus moodustada metalliioonidega komplekse, mistõttu saab neid kasutada katalüütilistes reaktsioonides katalüsaatoritena, mis võimaldavad suunata produktide steerikat. Kiraalsed C₂-sümmeetriateljega diamiinid on ühed enim kasutatavad lämmastikku sisaldavad katalüütiliste reaktsioonide abiühendid, mille abil on võimalik suunata reaktsiooni käiku. Lämmastikku sisaldavatel ühenditel, võrreldes teiste sarnaste heteroatomit sisaldavate ühenditega, on eelised, sest neil on hea kelateerimisvõime ja tugev interaktsioon metalliga, lisaks on neid lihtne eraldada mittealuselistest ainetest ja võimalik taaskasutada keemilistes protsessides. Nendest moodustunud metallikompleksid on küllaltki stabiilsed, kergesti eraldatavad ja katalüsaatoritena on nad taaskasutatavad, mistõttu tekitab selliste asümmeetriliste ühendite kasutamine katalüütilistes reaktsioonides suurt huvi. [4]

Bitsükliliste konformatsiooniliselt piiratud diamiinide ja nende derivaatide vastu tuntakse huvi mitmel põhjusel, näiteks kasutatakse neid bioloogiliselt aktiivsete ühenditena või stereoselektiivses katalüüsis. Selline bitsükliline konformatsioon võimaldab hoida lämmastiku aatomeid üksteisest määratletud kauguses ja orientatsioonis ning saavutada efektiivseid molekulisisesid või molekulidevahelisi interaktsioone. Bitsükli küljes olevate funktsionaalrühmade, näiteks aminorühmade kaudu on võimalikud erinevad vastastikmõjud: vesiniksidemed, dipool-dipool, elektrostaatilised ning samuti ka koordineerumine metalliiooniga. Muutused lämmastiku aatomi paiknemises mõjutavad molekuli struktuuri ja seega ka omadusi. Bitsükliliste diamiinide struktuuriline jäikus lihtsustab ka erinevate arvutuste tegemist selliste molekulidega, sest painduva ligandi korral on väga palju erinevaid konformatsioone, mida tuleb arvutustes arvestada, kuid jäiga struktuuri korral on teatud konformatsioonid võimatud. Konformatsiooniliselt piiratud tsüklilisi diamiine kasutatakse laialdselt asümmeetrilises sünteesis, sest paljud sellised ühendid on kiraalsed ning neid, mis on akiraalsed, saab kergesti muuta kiraalseteks derivaatideks. Optiliselt puhtaid kiraalseid tsüklilisi diamiine saab kasutada ligandina metallkompleksides, mida kasutatakse asümmeetrilistes reaktsioonides või saab neid endid kasutada orgaaniliste katalüsaatoritena. [5]

3.2.1 Bimorfoliinid

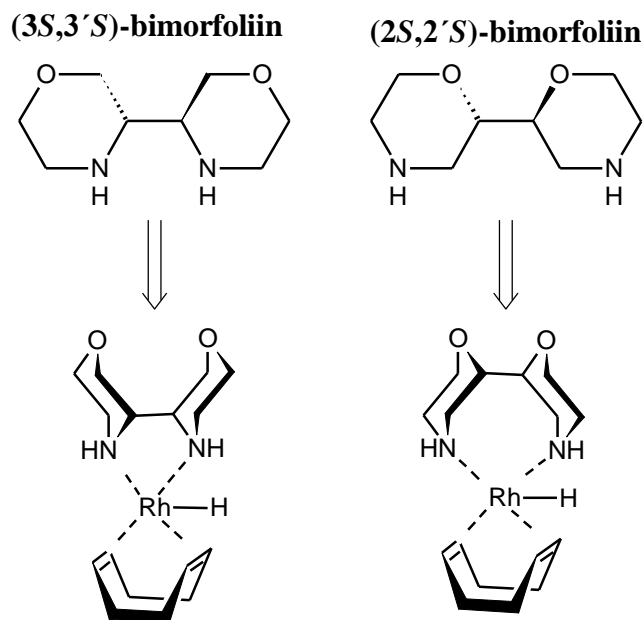
Orgaaniliskatalüütilisi meetodite üks rakendustest on stereoselektiivsetes reaktsioonides C–C sideme moodustamine. Asümmeetrilistel aminokatalüsaatoritel on suur potentsiaal selles valdkonnas, sest nad võivad katalüüsimise käigus aktiveerida nii nukleofiile kui ka elektrofiile. Proliin on tänapäeval üks enim kasutatavaid orgaanilisi katalüsaatoreid. Lisaks proliinile kasutatakse katalüsaatoritena stereoselektiivsetes reaktsioonides mitmeid teisi analoogseid ühendeid, näiteks bimorfoliine. [6] Bimorfoliinid on kiraalsed bitsüklilised ühendid, millel on C₂-sümmeetriatelg. Need on heterotsüklilised ühendid, mis sisaldavad lämmastiku ja hapniku aatomeid. Bimorfoliinidele on omane moodustada metalliioonidega komplekse, olles ise bidentaatne kiraalne ligand, mistõttu on nad kasutusel asümmeetrilistes sünteesides. Sünteesitud on mitmeid bimorfoliine ja nende derivaate. [7] Üks huvipakkuvamaid on 3,3'-bimorfoliin (Joonis 1), mille *N*-alküül derivaate kasutatakse edukalt katalüsaatorina asümmeetrilisel aldehydide Michaeli liitumisel nitroalkeenideks. 3,3'-bimorfoliini derivaadid on uudsed ja tõhusad kuuelülilised bitsüklilised orgaanilised katalüsaatorid. Hea stereoselektiivsusega on tehtud reaktsioone, kus katalüsaatorina kasutati *N*-*i*-Pr-3*S*,3'*S*-bimorfoliini (Joonis 1) aromaatsete nitroolefiinide saamiseks. Seejuures on leitud, et aromaatsete nitroolefiini tüübil ei ole mõju saagisele ega stereoselektiivsusele, kuid mittearomaatsete nitroolefiinide puhul vähenes reaktsioonivõime märgatavalt. [8]



Joonis 1. (3*S*,3'*S*)-bimorfoliini, (2*S*,2'*S*)-bimorfoliini ja *N*-*i*-Pr-(3*S*,3'*S*)-bimorfoliini struktuurivalemid.

Loppi töörühm Tallinna Tehnikaülikoolis on sünteesinud erinevaid bimorfoliine ning uurinud nende reaktsioonivõimet, näiteks sünteesiti ja võrreldi (3*S*,3'*S*)-bimorfoliini ja (2*S*,2'*S*)-bimorfoliini. [9] Nad uurisid nende bimorfoliinide kasutamist kiraalsete ligandidena hüdrokeenimistes, kus kasutati siirdemetalle, näiteks roodiumi. Kuigi antud bimorfoliinid on üksteisele struktuuri poolest sarnased, olid reaktsioonitulemused erinevad. (3*S*,3'*S*)-bimorfoliini kasutades ilmnes suurem aktiivsus ning parem stereoselektiivsus, mis tuleneb

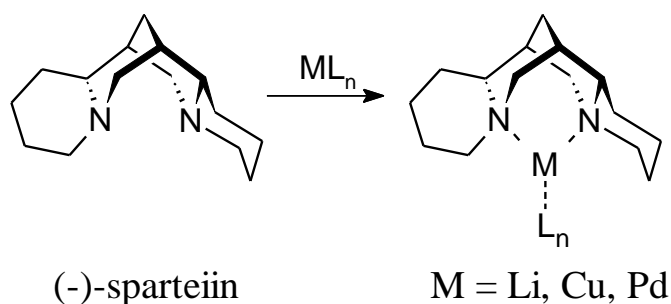
metallkelateeritud komplekside geomeetriast. (3*S*,3'*S*)-bimorfoliin saab moodustada viielülilise tsükli metallkompleksis (Joonis 2), nagu ka tüüpiline roodiumi kompleks *N,N'*-doonorligandiga, kuid kompleksimoodustamine (2*S*,2'*S*)-bimorfoliiniga annab vähemstabiilse seitsmelülilise tsükli (Joonis 2).



Joonis 2. (3*S*,3'*S*)-bimorfoliinist moodustuv viielülilise tsükliga roodiumkompleks ja (2*S*,2'*S*)-bimorfoliinist moodustuv seitsmelülilise tsükliga roodiumkompleks. [9]

3.2.2 Sparteiin

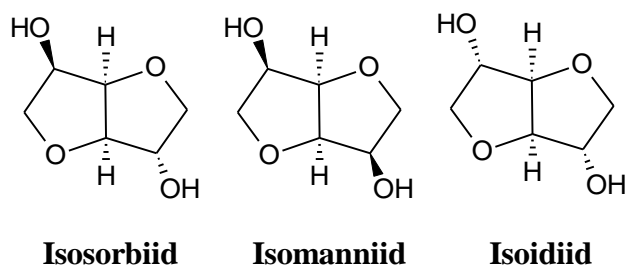
Sparteiin on looduslik alkaloid, mis käitub bidentaatsena ligandina ning moodustab metalliioonidega komplekse. Olemas on nii (–)-sparteiin kui ka (+)-sparteiin, kuid viimast neist leidub looduslikult väga väikestes kogustes. (–)-Sparteiin on kõige tuntum looduses esinev kiraalne diamiin, mida kasutatakse asümmeetrilistes sünteesides. Seda saadakse eraldamisel liblikõielistest taimedest, näiteks harilikust luudpõõsast (*Cytisus scoparius*). (–)-Sparteiinil on huvipakkuv metalle kelateeriv konformatsioon (Joonis 3). Kõige sagedamini kasutatakse seda liitiumorgaaniliste üheditega, et saada efektiivseid kiraalseid aluseid või kiraalseid nukleofiile. Sparteiini on edukalt kasutatud ka magneesiumi, vase, pallaadiumi ja tsiingi kompleksühendite moodustamisel. [10]



Joonis 3. (–)-Sparteiniinist metallkompleksi moodustumine. [10]

3.3 Isoheksiidi derivaadid biomassist

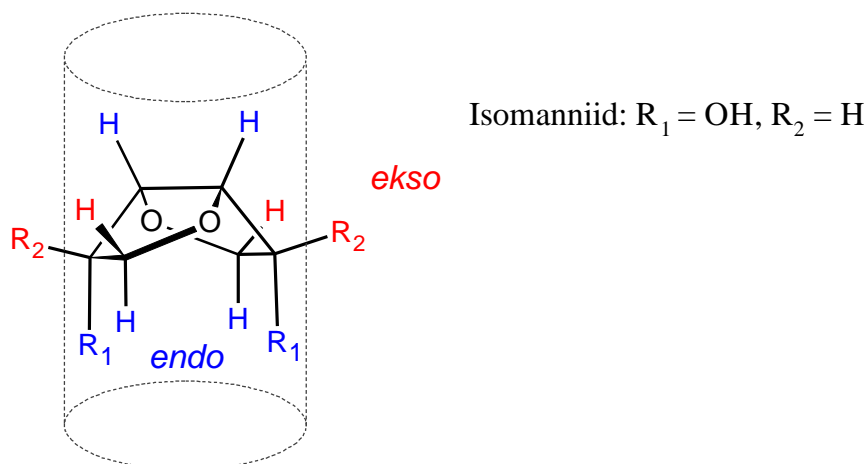
Seoses kahanevate fossiilsete kütuste varude ja kasvavate muredega kasvuhoonegaaside ning globaalse soojenemise teemal on ulatuslikult suurenenud uurimuste hulk biomassi võimalikuks kasutamiseks energiaallikana, kütustena ning kemikaalide toorainena. [11] Kuigi biomassist saadavatel kemikaalidel oleks potentsiaali konkureerida fossiilsete varudest saadavate kemikaalidega, siis sahhariidid, mis on kõige tüüpilisemad lähteained, ei sobi sageli vajalike kõrgel temperatuuril toimuvate tööstuslike keemiliste protsesside jaoks. Võrreldes hüdrofoobsete alifaatsete või aromaatssete lähteainetega, millel on vähe funktsionaalrühmi, on sahhariidid keerukama struktuuriga ja mitmete funktsionaalrühmadega hüdrofiilsed ained. Üks võimalus nendest puudustest vabanemiseks oleks vähendada funktsionaalsete rühmade arvu, mille tulemusena saadakse stabiilsem ning tööstusele sobiv biomassist pärit lähteühend. Sellised ühendid on näiteks 1,4:3,6-dianhüdrokeksitoolid ehk isoheksiidid, milledest kolm tuntuimat on isosorbiid, isomanniid ning isoidiid (Joonis 4).



Joonis 4. Isosorbiidi, isomanniidi ja isoidiidi struktuurivalemid.

Kuigi funktsionaalrühmade arv on isoheksiidides väiksem kui nende lähteühendites, on siiski säilitatud absoluutse konfiguratsiooni elemendid. Need kolm diastereoisomeeri erinevad üksteisest molekulides esineva kahe hüdroksüülrühma paigutuse poolest vastavatel kiraalsetel

tsentritel. Kuna tegu on bitsükliliste molekulidega, siis vastavalt IUPACi reeglitele saab asendajate paigutust selgitada *ekso-endo* eesliidete abil (Joonis 5). [12]



Joonis 5. *Ekso* ja *endo* erinevus isomanniidi näitel.

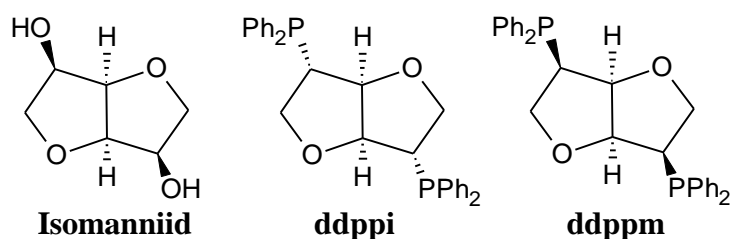
Isosorbiidi ja isomanniidi saadakse tööstuslikult vastavalt *D*-sorbitooli või *D*-mannitooli dehüdraatimisel. Need on kaubanduslikult kättesaadavad ja suhteliselt odavad algühendid keerukamate molekulide sünteesiks. [3]

Isosorbiid on jäik bitsükliline diool, mida valmistatakse sorbitoolist. Sorbitooli saadakse glükoosipõhistest polüsahhariididest, nagu tärklis ja tselluloos. Isosorbiidis on hüdroksüülrühmad *ekso*- ja *endo*-positsioonides. Isomanniidi saadakse *D*-mannitoolist ning tegu on sümmeetrilise diooliga, kus hüdroksüülrühmad on mõlemad *endo* asendis. Ka isoidiid, mida saadakse *L*-iditoolist, on sümmeetriline diool, kuid erinevalt isomanniidist on mõlemad hüdroksüülrühmad *ekso*-asendis.

Tänu kiraalsusele ning struktuuri sisemisele jäikusele tehakse isoheksiididega uurimusi mitemetes erinevates valdkondades, näiteks katalüüsis, uute ravimite valmistamises, ionsete vedelike koosseisus ning polümeeride keemias. [11] Hulgaliselt sahhariide on looduslikult kättesaadavad, kuid tööstuslikult olulised amiinid, eriti diamiinid, on seda palju vähem. Selleks, et saada biomassist diamiine, tuleb teha keemilisi muundamisi. Kuna isoheksiidid on jäigad bitsüklilise struktuuriga, kindla stereokeemiaga funktsionaliseeritud ühendid ja seetõttu derivatiseerimiseks atraktiivsed lähteained, siis otsitakse võimalusi ka nende efektiivseks muundamiseks diamiinideks. [13]

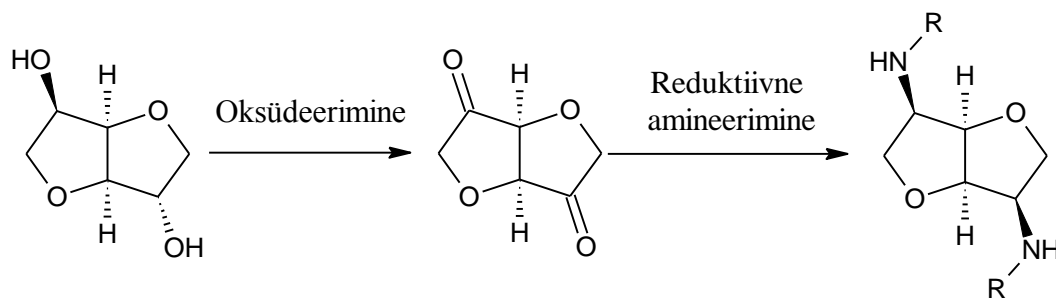
3.4 Isomanniidi derivaadid

D-Isomanniidi kirjeldas esmakordselt Fauconnier 1882. aastal [14], kuid selle kasutatavus sünteesides kui kaubanduslikult kättesaadav kiraalne abivahend on olnud senini küllaltki limiteeritud, mis tuleneb *endo*-derivaatide sünteesimise keerukusest. Huvi isomanniidi fosfaanderivaatide ja nende metallikomplekside uurimise vastu tuleneb võimalusest kasutada neid katalüütilistes reaktsioonides kui ühendeid, mis võimaldavad suunata produktide steerikat. Sellistel ühenditel on jäik skeleti konformatsioon, kelateerivad omadused ja C_2 -sümmeetriatelg. 1,4:3,6-Dianhüdro-2,5-dideoksü-2,5-bis(difenüül-fosfaano)-*L*-iditool ehk lühendatult ddppi (Joonis 6) on isomanniidi fosfaanderivaat, kus fosfaanrühmad on *ekso* asendis. See on mittekateeriv ligand, mida on kasutatud katalüsaatorina erinevates asümmeetrilistes reaktsioonides, näiteks hüdrogeenimistes. 1,4:3,6-Dianhüdro-2,5-dideoksü-2,5-bis(difenüülfosfaano)-*D*-mannitool ehk ddppm (Joonis 6) on isomanniidi di-*endo* fosfaanderivaat. Ddppm saab moodustada komplekse erinevate metallidega, näiteks roodiumiga, ning tekib kompleksühend, kus kaks difenüülfosfaani rühma on metalli kelateerimiseks vajalikus positsioonis, mis tuleneb isomanniidi molekuli skeletist. Selline kompleksühend on näiteks $[Rh(ddppm)(CH_3CN)_2]BF_4$, mida on edukalt kasutatud hüdrogeenimisel ühendites, milles esineb kaksikside.



Joonis 6. Isomanniidi ja selle fosfaanderivaadite ddppi ja ddppm struktuurivalemid.

Bidentaalse ligandi valmistamise eesmärgil on sarnaseid di-*endo* aminoderivaate valmistatud ka varem, kuid lähteaineks oli isosorbiid. Isosorbiid on isomanniidist odavam isomeer, kuid isosorbiidil on hüdroksüülrühmad *ekso* ja *endo* asendis ning di-*endo* ühendi saamiseks tuleb ühe variandina kõigepealt oksüdeerida see diketooniks. Selle etapi õnnestumiseks on osutunud vajalikuks kalli Dess-Martini reagenti kasutamine, mis on aga piiranud reaktsiooni läbiviimist suuremas skaalas. Edasi amineeriti diketoon ning saadi di-*endo* asendis diamiin (Skeem 1). [1]



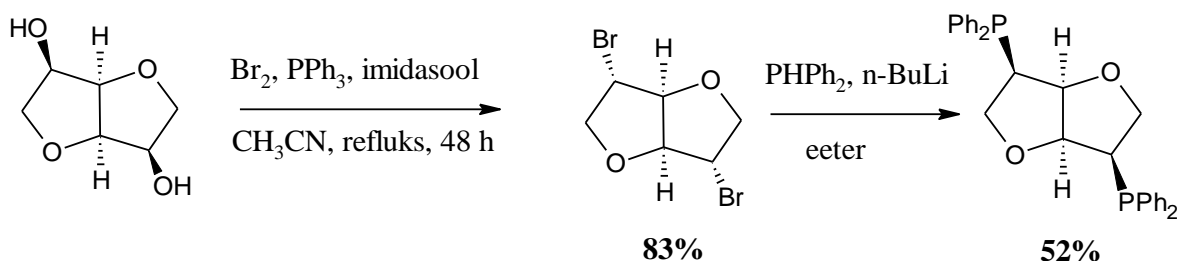
Skeem 1. Isosorbiidist di-*endo* amindoderivaadi süntees läbi diketooni vaheühendi. [1]

Erinevalt isosorbiidist on isomanniidil sarnaselt soovitud aminoderivaadile asendusrühmad *endo* asendis. Seetõttu pakub isomanniidi kasutamine lähteühendina suurt huvi selliste derivaatide sünteesiks, sest vahepeal ei pea ühendi kiraalsust kaotama ning võimalik on lihtsate reaktsioonietappide kasutamine.

3.5 Isomanniidi di-*endo* derivatiseerimine

Isomanniidi hüdroksüülrühmade asendamiseks lämmastikku sisaldavate funktsionaalrühmadega, suunitlusega säilitada isomanniidne di-*endo*-konfiguratsioon, tuleb läbi viia kahekordne stereokeskme inversioon, mille esimeses etapis muudetakse hüdroksüülrühmad paremini lahkuvateks rühmadeks. Üks võimalus selleks on bromineerimine, mida kasutas Dervisi töörühm [15], kuid nemad soovisid asendada hüdroksüülrühmad *endo*-asendis difenüülfosfaaniga. Isomanniidi bromineerimiseks refluksiti 2 päeva trifenüülfosfaani, imidasooli ja isomanniidi lahust, kuhu tilkhaaval lisati broomi. Vaheühendina tekkiva Ph_3Br_2 -ga reageerides toimub $\text{S}_{\text{N}}2$ asendusreaktsioon, mille tulemusena saadakse isomanniidist dibromiid, kus bromo rühmad on *ekso*-asendis. Teise etapina lisati eelnevalt valmistatud dibromiidile LiPPh_2 ning toimus taas $\text{S}_{\text{N}}2$ asendusreaktsioon ja tekkis isomanniidi derivaat, kus hüdroksüülrühmad olid asendunud *endo*-asendis difenüülfosfaanidega (Skeem 2).

Käesoleva töö eesmärgiks on sünteesida, kasutades analoogset lähenemist, erinevaid isomanniidi aminoderivaate, kus aminorühmad oleksid *endo*-asendis.

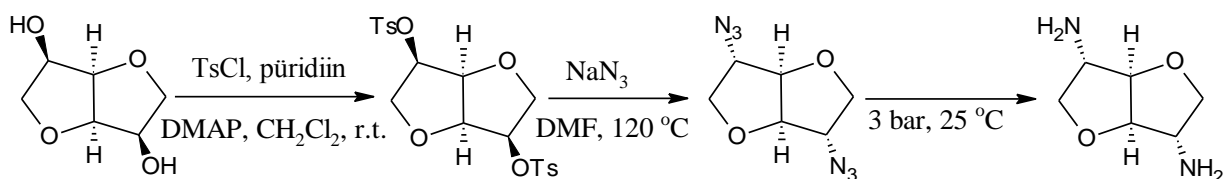


Skeem 2. Isomanniidi difenüülfosfaanderivaadi süntees üle dibromoderivaadi. [15]

3.6 Võimalused isomanniidi amineerimiseks

3.6.1 Primaarse diamiini süntees läbi diasiidi

Varasemalt on kirjeldatud (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani sünteesi, kui lähteaineks oli isoidiid. [16] Sama tööühm tegi ka sünteesiraja, kus lähteühendina kasutati isomanniidi, kuid selle tulemusena saadi di-*ekso*-diamiin. Esimese etapina ditosüleeriti isomanniidi hüdroksüülrühmad. Seejärel toimus $\text{S}_{\text{N}}2$ asendusreaktsioon naatriumasiidiga, mille tulemusel tekkis diasiid, mille lämmastikud olid *ekso*-asendis. Saadud vaheühend hüdrogeeniti ning saadi diamiin, mille amiinirühmad olid samuti *ekso*-asendis (Skeem 3).



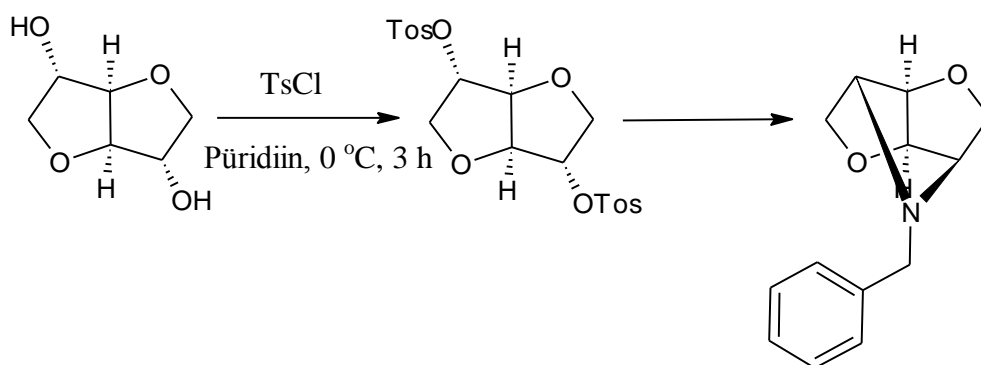
Skeem 3. *Ekso*-asendis diamiini sünteesirada. [16]

Käesoleva töö eesmärgiks on saada diamiin, kus amiinirühmad oleks *endo*-asendis. Sellise diamiini sünteesis ka eelmainitud tööühm, kuid lähteainena kasutati isoidiidi, mis tänapäeval kaubanduslikult kättesaadav ei ole. Selleks, et isomanniidist saada *endo*-asendis amiinirühmadega derivaati, tuleks kõigepealt isomanniidi hüdroksüülrühmad viia *ekso*-asendisse, mida võiks teha näiteks läbi bromineerimise. Kasutades naatriumasiidi toimub

bromorühmadega S_N2 asendusreaktsioon ning tekib diasiid, kus asiidirühmad on *endo*-asendis ning selle hüdrogeenimisel saadakse diamiin, kus amiinirühmad on samuti *endo*-asendis.

3.6.2 Amineerimine Hünigi aluse juuresolekul

Van Esi töörühm proovis *N*-alküülida 1,4:3,6-dianhüdrokeksitoole. [13] Esimese etapina tostuleeriti isoidiid, isosorbiid ja isomanniid. Isosorbiidi ditosülaat ja isomanniidi ditosülaat reageerisid ööpäeva jooksul 160 °C juures inertgaasi atmosfääris bensüülamiini liiaga ning saadi isoidiidi ning isosorbiidi derivaadid, kus tosülaatrühmad asendati bensüülamino rühmadega. Sama strateegia isomanniidi diamino derivaadi saamiseks aga ei toiminud. Leiti, et toimus intramolekulaarne S_N2 reaktsioon ning tekkis tritsükliline produkt (Skeem 4).



Skeem 4. Tritsüklilise produkti teke. [13]

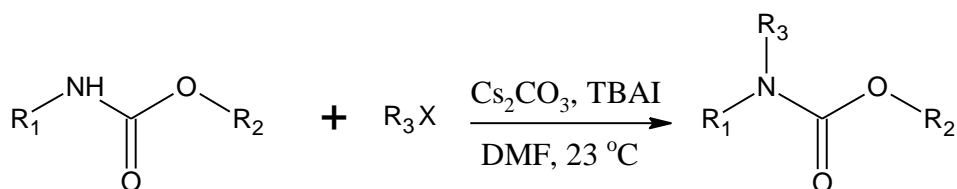
Käesolevas uurimistöös püüti ühe osana leida lahendus ülealküleeritud produkti tekkimise vältimiseks. Teatavasti on meetoodilisest küljest vaadatuna kõrgemat järku amiinide saamiseks kõige otsesem viis madalamat järku amiinide (nt. primaarsete või sekundaarsete amiinide) alküülimine alküülhaliidiga. Sekundaarsete amiinide otse *N*-alküülimine viib sageli hoopis kvaternaarse amooniumsoola tekkeni. Moore'i töörühm avastas, et tertsiaarset amiini on võimalik efektiivselt saada sekundaarsest amiinist, kui kasutada lisandina Hünigi alust ehk *N,N*-di-*iso*-propüületüülamiini. Kõige parema puhtusega tuli produkt siis, kui Hünigi alust lisati 1,5 ekvivalenti. [17]

Alküülhaliidi reaktsiooni primaarse amiiniga nimetatakse ka Hofmanni alküülimiseks. Kuigi selline reaktsioon tundub petlikult lihtne, on selle meetodi sünteetiline väärtus piiratud võimalike ülealküülimiste tõttu. [18]

3.6.3 Amineerimine kasutades kaitstud amiini

Ülealküleeritud amiini (s.h. skeemil 4 toodud tritsüklilise amiini) tekkimise vältimiseks on võimalus kasutada ka selliseid alküülamiine, kus lämmastiku külge on eelnevalt lisatud kaitsvaid rühmi. [18] Kaitsvad rühmad ühest küljest takistavad lämmastikule rohkemate alküülrühmade liitmist (nt. kvaternaarsest ammooniumisoola ei saaks tekkida), ning teisest küljest muudavad ka lämmastiku nukleofiilsust (reaktsioonivõimet). Primaarsed amiinid on väga reaktsioonivõimelised, sest neil on vaba elektronpaar, mis teeb nad aluseliseks ja nukleofiilseks. Selleks, et vähendada amiini nukleofiilsust, tuleb see viia mõne derivaadi kujule, näiteks ammooniumsoolana pole võimalikud tüüpilised reaktsioonid nagu alküülimine ja oksüdeerimine. Kuigi ammooniumsooli kasutatakse harva kaitserühmadena primaarsete amiinide juures, on siiski olemas mõned võimalused, nii et amiini reaktsioonivõimelisus ei lange. Levinud lämmastiku kaitserühmad on erinevad karbamaadid, mida kasutatakse aminohapete juures ning peptidisünteesis. Tuntud karbamaadist kaitserühmaks on *tert*-butüülkarbamaat, mida kutsutakse ka Boc-rühmaks. Boc rühm viiakse amiini külge läbi reaktsiooni Boc-anhüdriidi või -kloriidiga. Boc-rühm on tundlik tugevate hapete suhtes, kuid on stabiilne nukleofiilide, metallorgaaniliste reagentide, hüdrogeenimiste, hüdriidide, oksüdeerivate ainete ja nõrgemate Lewisi hapete suhtes. Boc rühma saab kergesti eemaldada, kasutades nt. HCl, TFA, p-TSA lahust või ZnCl_2 . [19]

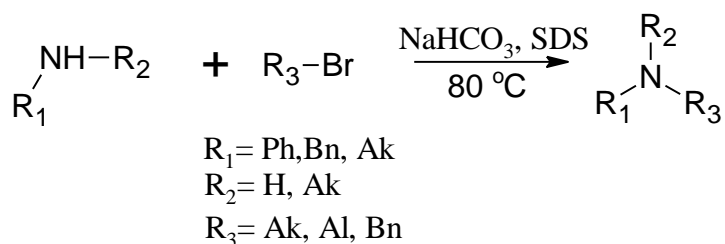
Salvatore töörühm uuris karbamaatide *N*-alküülimise võimalusi ning selgus, et otsene alküülimine on problemaatiline seoses tugeva aluse kasutamisega, millega tavaliselt kaasneb hüdrolüüs, β -elimineerimine või epimerisatsioon. [20] Teised meetodid kasutavad mürgiseid või kalleid reagente, mistõttu otsisid nad võimalusi selektiivse *N*-alküülimise jaoks leebetes reaktsioonitingimustes. Leiti, et karbamaati sai edukalt alküülida alküülhaliidiga, kasutades Cs_2CO_3 , tetrabutüülammooniumjodiidi (TBAI) ning solvendina *N,N*-dimetüülformamiidi (DMF-i) (Skeem 5). Antud meetodit katsetati erinevate alküül- ning bensüülkarbamaatide peal. Selline reaktsioonitee võiks sobida ka (1*S*,4*S*,6*S*,8*S*)-4,8-dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani *N*-alküülimiseks, kui karbamaadina kasutada Boc-rühmaga kaitstud bensüülamiini.



Skeem 5. Karbamaatide N-alküülimine kasutades Cs₂CO₃ ja TBAI. [20]

Kirjanduses on kirjeldatud erinevaid sünteesiradasid, kus üheks etapiks on alküülhaliidi N-alküülimine, kasutades alusena naatriumhüdriidi. Liu töörühm on kirjeldanud sünteesirada, kus esmalt (Boc)₂O reageeris aminorühmadega ning saadi Boc-kaitstud aminorühmad. [21] Järgmise etapina toimus Boc-kaitstud sekundaarse amiini (nüüd juba karbamaadi) N-alküülimine bensüülbromiidiga, kus aluseks oli NaH ja solventiks DMF. NaH toimib alusena, mis deprotoneerib karbamaadi NH-fragmendi ning vesiniku asemele liigub naatriumiioon. Naatriumiga ei teki küll päris kovalentne side, kuid moodustub tugevam nukleofiil, mis alküülbromiidiga kergemini reageerib. Kuna DMF on solventina hiljem reaktsioonisegust küllaltki raskesti eemaldatav, siis on tehtud sarnast katset ka nii, et solventina kasutatakse THF-i. Sellist modifikatsiooni kasutas Wu töörühm. [22]

Aina rohkem pööratakse keemias tähelepanu ka keskkonnaohutusele. Keemiatööstuses kasutatavaid keskkonnale ohtlikke solvente üritatakse asendada meeldivamate solventidega. Üheks selliseks solventiks on vesi, mis on odav ja seetõttu otsitakse tänapäeval orgaanilises sünteesis võimalusi, kuidas teha reaktsioone vesikeskkonnas. Singh'i töörühm leidis efektiivse meetodi sekundaarsete ja tertsiaarsete amiinide sünteesimiseks primaarsete või sekundaarsete amiinide N-alküülimisel erinevate bensüülhaliididega ning ka alküülhaliididega vesikeskkonnas NaHCO₃ ja naatrium dodetsüülsulfaadi juuresolekul (Skeem 6). [23] Naatrium dodetsüülsulfaat moodustab reaktsioonisegus mitselle, kus sees saavad mittepolaarsed ühendid reageerida.

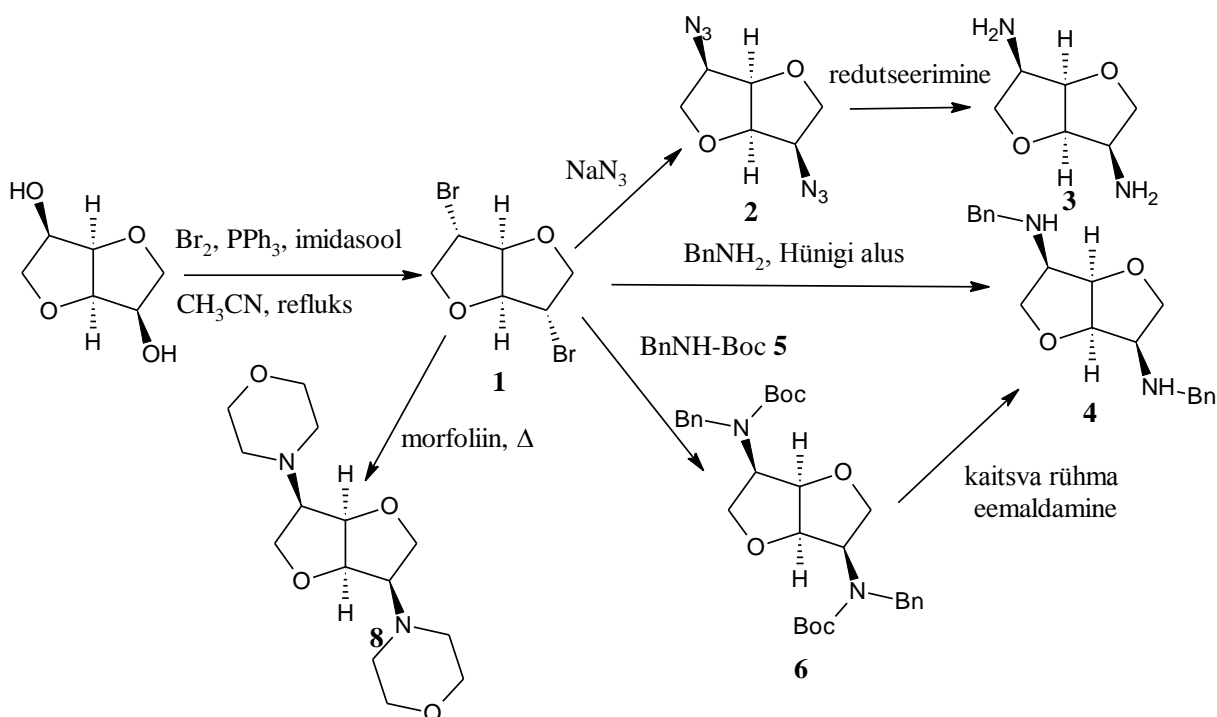


Skeem 6. Sekundaarsete ja tertsiaarsete amiini süntees kasutades NaHCO₃ ja SDS-i. [23]

Levinud *N*-alküülimise meetod on ka faasiülekandekatalüsaatorite abil. Reaktsioon kahe erinevas faasis oleva ühendi vahel võib olla sageli takistatud lihtsalt selle tõttu, et reagentid ei saa omavahel kokku. Selle probleemi vastu aitab faasiülekandekatalüsaatori kasutamine. Tegu on ühendiga, mida lisatakse katalüütilises koguses ning see transpordib ühte reagenti üle faasidevahelise piirpinna teise faasi, et saaks toimuda reaktsioon. Faasiülekandekatalüsaatorit ei kasutata ära, vaid see transpordib ühendeid korduvalt ühest faasist teise. [24]

4 Sünteesistrateegia ja tulemuste arutelu

Käesoleva töö eesmärgiks on uurida sünteesivõimalusi ja -tingimusi isomanniidi di-*endo* aminoderivaatide (nii primaarsete, sekundaarsete kui ka tertsiaarsete) saamiseks. Kuna sooviks oli saada just di-*endo* ühendeid, tuli esimese etapina viia isomanniid di-*ekso* derivaadiks, sest otse *N*-alküülimise käigus tekiks S_N2 asendusreaktsiooni käigus di-*ekso* asendis diamiin. Esimese etapina otsustati bromineerida isomanniid. Selleks kasutati meetodit, mida rakendas ka Dervisi töörühm. [15] Edasi uuriti, milliseid meetodeid on rakendatud alküülhaliidi amineerimiseks. Katsetati kolme erinevat suunda: primaarse diamiini süntees läbi diasidi, sekundaarse ja tertsiaarse diamiini süntees kaitserühmata amiini *N*-alküülimisel ja kaitserühmaga kaitstud amiini *N*-alküülimisel (Skeem 7).



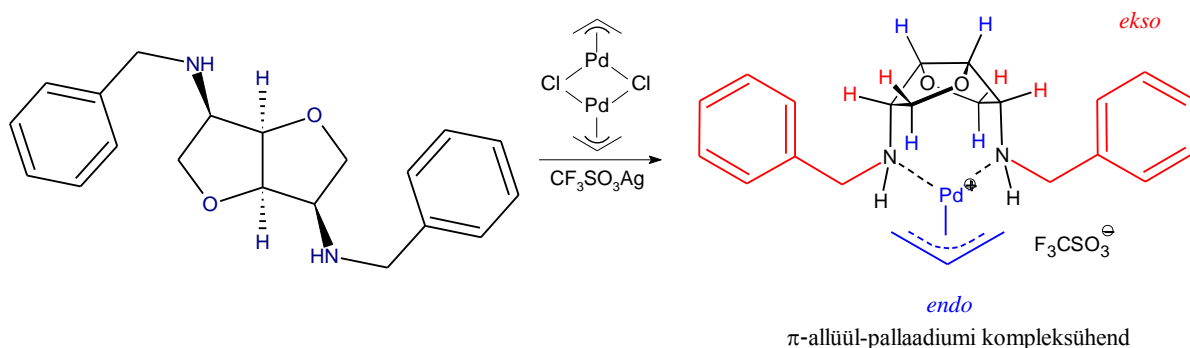
Skeem 7. Käesolevas uurimistöös planeeritud sünteesistrateegia.

Esmalt sünteesiti di-*endo*-diamiin **3**, mida on ka varem valmistatud, kuid mitte isomanniidist, vaid isoidiidist.

Sekundaarset ja tertsiaarset diamino-produkti oleks võimalik valmistada ka eelnevalt valmistatud primaarsest diamiinist **3**, kuid nendel meetoditel on mõned miinused. Primaarse amiini *N*-alküülimisel alküülhaliidiga tuleb amiini lisada liias [18], et vältida ebasoovituid

ülealküülimist, mis on levinud probleem amiinide *N*-alküülimisel. Käesolevas töös on amiin just huvipakkuv ühend, mistõttu on ebaratsionaalne kasutada seda liias. *N*-alküülimist on võimalik läbi viia ka alkoholi abil, kuid see nõuab metallkatalüsaatorite kasutamist, mis võivad olla kallid. Seetõttu oleks kasulik sekundaarseid ja tertsiaarseid diamiine saada võimalikult odavalt ning väheetapiliselt.

Sekundaarse diamiini valmistamiseks otsustati kasutada amiinina bensüülamiini, sest sünteesitav ligand seostuks kavandatavas kompleksühendis (Skeem 8) metalliga lämmastiku vaba elektronpaari kaudu ning bensüülrühm suunaks elektrontihedust lämmastikuaatomile. Sarnast kompleksühendit on varasemalt valmistatud sekundaarse diamiiniga, kus asendusrühmadeks olid fenüülrühmad. [1]



Skeem 8. Sekundaarsest diamiinist **4** kavandatav kompleksühend.

Kasutada oleks võinud ka mõnda teist aromaatsset amiini või ka alküülamiini, näiteks pentüülamiini. Lisaks elektrontiheduse suunamisele on oluline ka steeriline efekt, sest kui asendusrühmad on liiga mahukad, siis pole metallil võimalik seostuda ligandiga. Kuna bensüülamiin on aromaatsne, siis on reaktsiooni kulgemist hea jälgida TLC abil ja UV-lambi all, mis teeb eksperimendi läbiviimise lihtsamaks.

Esmalt katsetati meetodit, kus bensüülamiin ja dibromiid **1** reageerisid Hünigi aluse juuresolekul, mis kaitseks ülealküülimiste ja tritsüklilise produkti tekke eest. Paraku ei osutunud antud meetod edukaks ning diamiini **4** ei tekkinud. Reaktsiooni detailsem arutelu on toodud allpool (peatükk 4.3).

Tertsiaarse diamiini sünteesiks otsustati kasutada sekundaarse amiinina morfoliini. Eksperimendi läbiviimiseks võeti samad tingimused, mida rakendati ka artiklis, kus kirjeldati tritsüklilise produkti teket [13], sest soovitud isosorbiidi ja isoidiidi aminoderivaatide süntees nendel tingimustel oli õnnestunud. Hermeetilises viaalis kuumutati dibromiidi **1** ja morfoliini

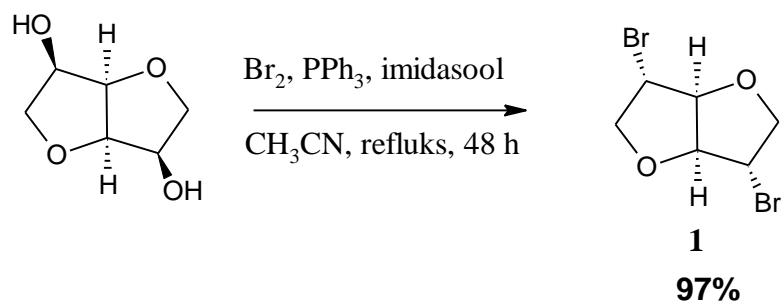
segu õlivannil 160 °C juures. TMR spektrite uurimisel selgus, et vähesel määral oli tekkinud ka loodetud produktile **8** sarnast ühendit, kuid päris täpselt seda toorproduktist identifitseerima ei hakatud.

Primaarse amiini ülealküülimiste vältimiseks on võimalik sellele lisada kaitserühm. Levinud kaitserühmadeks on erinevad karbamaadid ning seetõttu sünteesiti bensüülamiinist ja (Boc)₂O-st Boc-kaitstud bensüülamiin ehk *tert*-butüülbensüülkarbamaat, mida kasutati järgnevates reaktsioonides. Esimesena prooviti kokku panna Boc-kaitstud bensüülamiin **5** ning dibromiid **1** keevas tolueenis ilma abiühenditeta, kuid sekundaarset diamiini ei tekkinud, mis oli ootuspärane, sest karbamaatide reaktsioonivõime on küllatki madal. Seejärel katsetati dibromiidi **1** ja karbamaadi **5** reageerimist DMF-s TBAI ja Cs₂CO₃ juuresolekul erinevatel temperatuuridel. Reaktsiooni läbiviimisel toatemperatuuril oli näha võimaliku produkti teket väikeses koguses. Katsetati ka *N*-alküülimist aluse juuresolekul, milleks valiti esmalt NaH ning hiljem kaalium *tert*-butoksiid, kuid mõlemal juhul ei tekkinud produkti ja toimunud oli β-elimineerimine. Katsetati ka meetodit naatrium dodetsüülsulfaadiga, kuid ka siin polnud näha produkti tekkimist. Viimasena prooviti ka faasiülekandekatalüsaatori kasutamist, kuid loodetud produkti ei tekkinud.

4.1 Isomanniidi bromineerimine

Isomanniidi hüdroksüülrühmi on võimalik asendada erinevate funktsionaalrühmadega. Levinud meetod on alkoholi tosüleerimine, kuid antud juhul oleks saadav tosüleeritud alkohol *di-endo* asendis. Järgmise etapina amiiniga reageerides toimuks stereoinversiooniga asendusreaktsioon ning tekkiv diamiin oleks *di-ekso* asendis, mis ei ole antud töö eesmärkidega vastavuses. Halogeenimistest omab bromineerimine eelised kloreerimise ees, sest tekkiv C-Br side on nõrgem kui C-Cl side ning lahkuv rühm –X on rohkem stabiliseeritud, mis tähendab, et broom on parem lahkuv rühm. [25] Broomist veelgi parem lahkuv rühm on jood, mida oleks võinud samuti kasutada. Kuna isomanniidi bromineerimiseks oli varem juba töötav meetod välja kujundatud, siis otsustati antud töös bromineerimise kasuks.

Isomanniidi bromineerimiseks rakendati Dervisi tööühma sünteesistrateegiat (Skeem 9). [15]



Skeem 9. Isomanniidi bromineerimine.

Esimese etapina lahustati veevabas atsetonitriilis trifenüülfosfaan ning sellele lisati tilkhaaval broom. Broomi lisamise ajal pöörati tähelepanu sellele, segu oleks jahutatud 0 °C juurde, sest reaktsioon võis olla eksotermiline. Moodustus dibromotrifenüülfosforaan, mis edasi reageeris imidasoolis lahustatud isomanniidiga keevas atsetonitriilis kahe ööpäeva jooksul. Tulemusena saadi isomanniidi di-*ekso* dibromoderivaadi **1** kristallid, mis sisaldasid lisandina ka trifenüülfosfaanoksiidi. Produkti puhastamiseks ümberkristalliti seda ning saadi produkt 98% puhtusega ning saagisega 85%. Selleks, et saagist suurendada, puhastati kolonnkromatograafiliselt ümberkristallimistest saadud emalahused ning uueks saagiseks saadi 97%. Võrdlusena Dervisi rühma poolt sünteesitud ühendi saagis oli 83%. Võimalik, et parem saagis saavutati korduva ümberkristallimisega, mida lähteartiklis ei tehtud.

PPh_3 on suure molekulmassiga ühend, mistõttu tuleb seda reaktsioonisegusse võtta teiste lähteühenditega võrreldes massilt suures koguses. Reaktsiooni tulemusena tekib seetõttu suures koguses ka trifenüülfosfaanoksiidi, millest vabanemiseks tuleb kasutada erinevaid puhastamismeetodeid. Kuigi tegu on küllaltki odava ainega, ei ole suures koguses dibromiidi valmistamiseks seda otstarbekas kasutada. Bromineerimiseks on olemas ka teisi meetodeid, näiteks võib broomi asemel kasutada PBr_3 . [26] Kuna varasemalt oli väljatöötatud meetod isomanniidi bromineerimiseks ning see toimis ka käesolevas töös edukalt bromineerimisel, siis ei katsetatud teisi võimalusi bromineerimiseks.

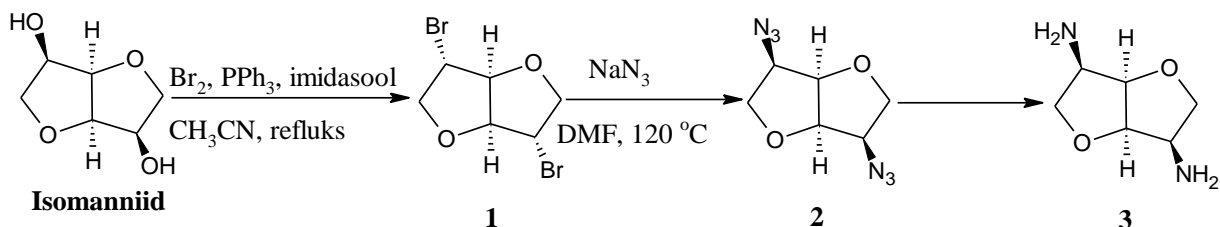
4.2 Primaarse diamiini süntees

Käesolevas töös otsustati isomanniidi amineerimiseks primaarseks diamiiniks kasutada kolmeetapilist sünteesirada läbi dibromiidi **1** ning diasidi **2** vaheühendite. Alkohole on võimalik amineerida ka üheetapiliselt, kuid see eeldab enamasti vedela ammoniaagi ning

katalüsaatorite kasutamist. Katalüsaatorite töötamiseks on vaja sageli väga kõrget temperatuuri, mis võib põhjustada ühendite ebasoovitud lagunemist või kõrvalreaktsioone. [27] Varasemalt on kirjeldatud isosorbiidist ja isomanniidist primaarse diamiini sünteesi ammoniaagi ja katalüsaatori abil 170 °C juures, kuid seejuures tekkis erinevate *ekso-endo* derivaatide segu. [28] Seetõttu otsustati mitmeetapilise sünteesistrateegia kasuks ning diamiini **3** valmistamiseks võeti aluseks Cheni töörühma poolt rakendatud meetod, kus isomanniidist sünteesiti di-ekso-diamiin. [16]

Primaarse diamiini süntees isomanniidist koosneb kolmest etapist: di-*ekso*-dibromiidi **1** valmistamine, selle reageerimine naatriumasiidiga ning saadud diasiiidi **2** hüdrogeenimine (Skeem 10). NaN_3 -ga reaktsioon viidi läbi DMF-s 120 °C juures kuumutades õlivannil. Selle käigus toimus $\text{S}_{\text{N}}2$ asendusreaktsioon ning tekkis di-*endo*-diasiid **2**. TMR spektrite uurimisel selgus, et toimunud oli täielik konversioon, lähteained olid ära reageerinud, kuid kolonnkromatograafilisel puhastamisel ei õnnestunud kogu diasiiidi puhtalt kätte saada, mistõttu kasutati edasisel hüdrogeenimisel kõige puhtamalt saadud fraktsiooni. Diasiidi **2** hüdrogeenimiseks kasutati katalüsaatorina Pd/C ja solventina MeOH. Segu hüdrogeeniti vesinikuga täidetud õhupalli abil toatemperatuuril magnetsegajal segades. [29] Tulemusena saadi di-*endo* asendis (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan **3**. ^1H TMR spektrist oli näha, et toimunud oli täielik konversioon. Lisaks diamiinile **3** oli näha mõningaid signaale, mida andvaid ühendeid ei õnnestunud kindlaks teha, mistõttu jäi lõplik saagis välja arvutamata.

Selle reaktsiooni toimumine on esmaseks tõestuseks, et *ekso*-dibromiid on võimeline reageerima nukleofiilidega. Dibromiidi reageerimine naatriumasiidiga toimus 120 °C juures, kuid β -elimineerimist ei toimunud. Sellest võib järeldada, et ainult temperatuurist β -elimineerimise toimumise jaoks ei piisa, vaid olulised on ka lisaks reaktsioonis kasutavad ühendid.

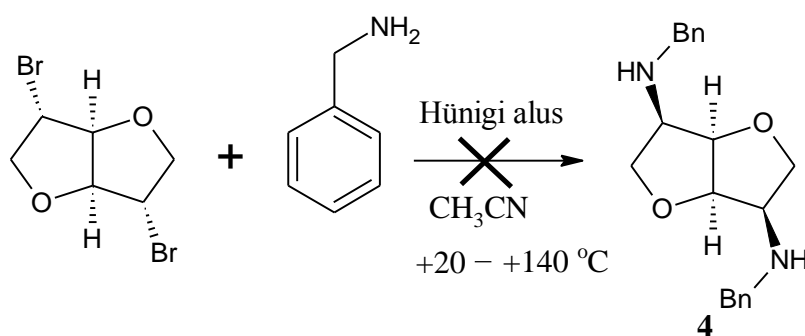


Skeem 10. Primaarse diamiini **3** süntees läbi dibromiidi **1** ja diasiiidi **2** vaheühendite.

4.3 Sekundaarse diamiini süntees kaitsmata bensüülamiiniga

Primaarsete amiinide *N*-alküülimine sekundaarseks amiiniks võib viia ebasoovitavale ülealküülimisteni või tritsüklilise produkti tekkeni. Seetõttu otsustati proovida Moore tööühme poolt välja töötatud meetodit [17], kus leiti, et *N*-alküülimine ilma ülealküülimisteta ja tritsüklilise produkti tekketa on võimalik Hünigi aluse juuresolekul, kusjuures parim selektiivsus oli saavutatud, kui viimast lisati 1,5 ekvivalenti.

Dibromiid **1**, bensüülamiin ja Hünigi alus lisati kolbi ning solvendina kasutati molekulaarsõeltel kuivatatud atsetonitriili (Skeem 11).



Skeem 11. Dibromiidi **1** reaktsioon bensüülamiiniga.

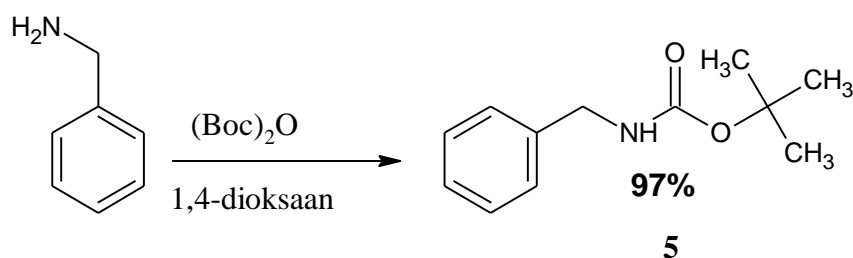
Reaktsioonisegul lasti segada magnetsegajal toatemperatuuril ning reaktsiooni kulgu kontrolliti TLC abil. Nelja päeva pärast lõpetati reaktsioon ning kontrolliti tulemusi TMR-i abil, kuid loodetud produkti **4** ei olnud tekkinud, seejuures oli näha, et dibromiid **1** oli reageerimata kujul reaktsioonisegus alles. Seejärel prooviti reaktsiooni 60 °C juures läbi viia, kuid ka siis olid lähteained jäänud reageerimata. Reaktsiooni otsustati korrata temperatuuril 100 °C ja segust võeti pärast ööpäeva kuumutamist proov, mille spekter oli sarnane eelnevatele. Ülejäänud reaktsioonisegu kuumutati edasi ning pärast 5 päeva kuumutamist oli reaktsioonikolb jahuti vahelt kuivaks auranud. Kolbi jäänud ainest mõõdeti spekter, millest oli näha, et suur osa dibromiidi oli alles, kuid veidi oli toimunud ka β -elimineerimine, seejuures oli ka Hünigi alus ära auranud. Viimast reaktsiooni võib võrrelda eelnevalt kirjeldatud eksperimendiga, kus toimus tritsüklilise produkti teke (Skeem 4), sest kolvist oli ära auranud Hünigi alus ning tingimused jäid sarnaseks artiklis olevatega. Temperatuur oli küll veidi madalam, kuid tritsüklilist produkti või sekundaarset diamiini ei tekkinud. Reaktsiooni viidi läbi ka hermeetilises viaalis 140 °C juures, kuid ka siis oli ^1H TMR spektrist näha reageerimata lähteühendeid ning osaliselt toimunud β -elimineerimist. Tritsüklilise

produkti teket kirjeldanud artiklis [13] oli lähteühend tosüleeritud, millest võib samuti erinev aktiivsus tuleneda, sest tosülaat on parem lahkuv rühm kui bromiid. [25] Võimalik, et dibromiidi korral oleks pidanud kasutama veelgi kõrgemat temperatuuri.

4.4 Sekundaarse diamiini sünteesimeetodid kaitstud bensüülamiiniga

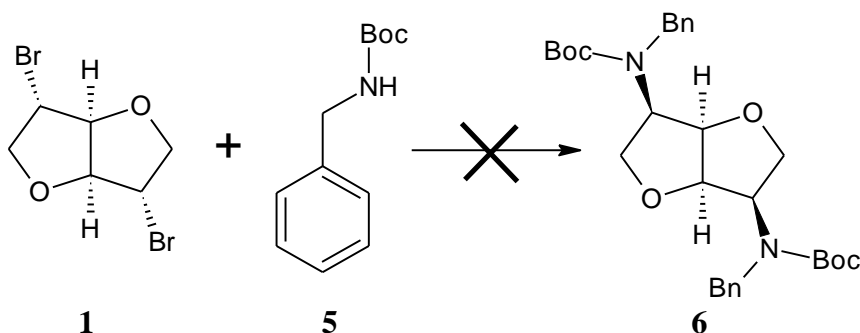
4.4.1 Boc-kaitstud bensüülamiini süntees

Kuna bensüülamiini reaktsioon dibromiidiga **1** Hünigi aluse juures ei andnud loodetud tulemust, otsustati proovida meetodeid, kus amiin on ülealküülimiste eest kaitstud kaitserühmaga. Kaitserühmaks võeti karbamaatne Boc rühm ning selle bensüülamiini külge viimiseks rankendati Wangi töörühma poolt kasutatud meetodit (Skeem 12). [30] $(\text{Boc})_2\text{O}$ lahustati 1,4-dioksaanis ning segule lisati tilkhaaval bensüülamiin ning lasti segada toatemperatuuril magnetsegajal 45 minutit. TMR-i abil oli näha, et tekkis loodetud produkt *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** saagisega 97% ning puhtusega 95%. Võrdlusena sai Wangi töörühm sama ühendi saagiseks 90%.



Skeem 12. Boc-kaitstud bensüülamiini **5** süntees.

4.4.2 Reaktsioonid Boc-kaitstud bensüülamiiniga



Skeem 13. Dibromiidi **1** reaktsioon Boc-kaitstud bensüülamiiniga **5**.

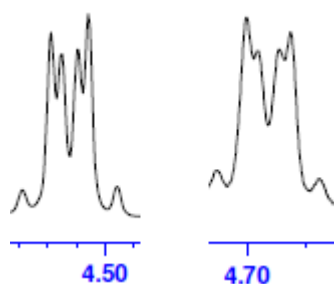
4.4.2.1 *N*-alküülimine keevas tolueenis

Enne kirjanduses levinud strateegiate rakendamist otsustati proovida, kas Boc-kaitstud bensüülamiini *N*-alküülimine alküülhaliidiga toimiks ilma igasuguste abiühenditeta. Selleks kaaluti kolbi dibromiidi **1** ning *tert*-butüülbensüülkarbamaati **5** ning lahustati tolueenis. Segu kuumutati õlivannil 110 °C juures 2 päeva, kuid TMR abil oli näha, et produkti **6** ei olnud tekkinud, mis oli ootuspärane karbamaatide suhteliselt madala reaktiivsuse tõttu. Vesinikuspektrist oli näha lähteainete piike, kuid oli ka mõningaid väiksed tundmatud piigid, mistõttu tundus, et reaktsiooniaeg oli võinud jääda lühikeseks. Segule lisati juurde tolueeni ning jätkati kuumutamist veel 5 päeva, kuid pärast seda mõõdetud spekter ei näidanud erilisi muutusi. Viimasena otsustati lisada segule alusena K₂CO₃ ning segu kuumutati veel 2 päeva, kuid ka see ei andnud loodetud tulemust. Täpsemal uurimisel selgus, et esialgu tekkinud tundmatud piigid siiski ei kuulnud soovitud produktile **6**. Seega ainult alküülhaliidi ja karbamaadi kokku panemisest *N*-alküülimiseks ei piisa, vaid tuleb kasutada lisatingimusi.

4.4.2.2 *N*-alküülimine Cs₂CO₃ ja TBAI juuresolekul

Kui *N*-alküülimine ilma lisaühendite kasutamiseta tulemust ei andnud, otsustati proovida Salvatore tööühema poolt välja töötatud meetodit karbamaatide alküülimiseks alküülhaliidiga TBAI ja Cs₂CO₃ abil. [20] Alusena kasutati just tseesiumkarbonaati, sest leelismetalli karbonaatidest on see kõige aluselisemate omadustega, mis on oluline karbamaadi deprotonerimiseks. Tseesiumkarbonaati on kasutatud edukalt erinevates alküülimisreaktsioonides ning aluse mõju reaktsioonile kutsutakse sageli "tseesiumi efektiks". [31] Mitmed ühendi omadused tulenevad tseesiumi katiooni pehmusest, mis muudab tseesiumkarbonaadi ja selle orgaanilised soolad lahustuvaks orgaanilistes solventides. Lisaks on tegu kaubanduslikult kättesaadava ja keskkonnasõbraliku reagentiga. [32]

Dibromiidi **1**, *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5**, TBAI ja Cs₂CO₃ segu DMF-s segati magnetsegajal toatemperatuuril kolme päeva jooksul. Reaktsiooni lõppedes lisati segule vett ning ekstraheeriti EtOAc-ga. TMR-i vesinikuspektrist oli näha mõlemat lähteainet, kuid 4,7 ppm-i juures oli näha väikese intensiivsusega signaali, mis oli kujult isomanniidile ja loodetud produktile iseloomulik kõrgemat järku multipllett (Pilt 1).



Pilt 1. Vasakul isomanniidi piik ja paremal reaktsioonis tekkinud võimalikule produktile kuuluv piik.

Kuna tundus, et reaktsioon oli toimunud vaid osaliselt, otsustati korrata sama reaktsiooni kuumutades õlivannil 80 °C juures. Pärast kahte päeva kuumutamist ekstraheeriti segu EtOAc-ga, lahustati aurutati rotaatoraurustil ning mõõdeti TMR vesinikuspekter, kuid seekord ei olnud 4,7 ppm-i peal näha produktile iseloomulikku piiki. *Tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** oli segus alles, kuid dibromiidi **1** algsel kujul alles ei olnud. Tekkis kahtlus, et kuumutamise tõttu võis dibromiidiga **1** toimuda hoopis elimineerimisreaktsioon, mille tekkimist on varem ka kirjanduses kirjeldatud. [33] Sünteesitud aine piigid spektris langesid küllaltki hästi artiklis kirjeldatutega, sealjuures pole kindlalt teada, kas sünteesi käigus tekkis mõlema isomanniidi tsükli juures elimineerimine või ainult ühel pool, samuti kas ühel pool siiski toimus *N*-alküülimine või jäi bromiid asendamata.

Kuna ilma kuumutamiseta toimus reaktsioon vaid vähesel määral ning 80 °C juures toimus elimineerimine, otsustati reaktsiooni korrata madalamal temperatuuril. Seekord viidi reaktsioon läbi 40 °C juures 5 päeva jooksul. Segust TMR spektreid mõõtes oli näha, et alles oli nii *tert*-butüülbensüülkarbamaati **5** kui ka dibromiid **1**, kuid loodetavat produkti **6** tekkinud ei olnud. Võimalik, et osaliselt oli toimunud taas elimineerimisreaktsioon. Kuna kuumutamisega reaktsioonidel ei tekkinud loodetud produkti **6** üldse, otsustati korrata toatemperatuuril läbi viidud reaktsiooni, mille juures oli ainsana nähtud signaale, mis võiksid kuuluda produktile. Seekord otsustati lasta reaktsioonisegul segada magnetsegajal kaks nädalat, sest eelmisel korral tundus, et reaktsioon oli jäänud poolikuks. Olenemata pikemast reaktsiooniajast ei olnud seekord ¹H TMR spektrisse üldse tekkinud produktile iseloomulikku kõrgemat järku multipletti ning reageerimata lähteühendid olid segus alles.

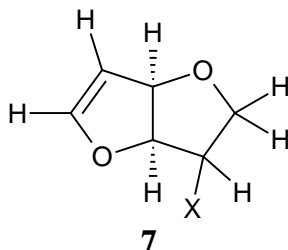
4.4.2.3 *N*-alküülimine aluse abil

Kirjandusest on leida erinevaid artikleid, kus karbamaadi *N*-alküülimiseks on alküülhaliidi juures kasutatud alusena naatriumhüdriidi. [21] Selline reaktsioonimehhanism toimub kahes osas. Kõigepealt lahustatakse DMF-s *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5**, lahus jahutatakse jäävannil 0 °C juurde ning sellele lisatakse NaH. Madalam temperatuur on oluline ohutuse vaatepunktist, sest NaH lisamine reaktsioonisegusse võib olla eksotermiline protsess. NaH seob *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** lämmastiku küljest vesiniku ning sinna asemele läheb Na⁺, kuid seejuures ei teki päris kovalentset sidet, vaid tekib parem nukleofiil, millega dibromiid saab paremini reageerida. Kui *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** lahust oli NaH-ga segatud magnetsegajal umbes 45 minutit, lahustati teises kolvis dibromiid **1** DMF-s ning see lisati toatemperatuuril esimesse kolbi 30 minuti vältel süstlast tilkhaaval. Segul lasti segada toatemperatuuril üleöö ning seejärel lisati kolbi tilk destilleeritud vett. Vesi käitus antud juhul appena ning reageeris reageerimata jäänud NaH-ga. Segu ekstraheeriti diklorometaaniga ning solvent aurutati rotaatoraurustil kokku. Segust mõõdeti TMR vesinikuspekter, kuid loodetud produkti **6** spektrist näha ei olnud. Lähteühendid olid suures koguses alles, kuid väiksel oli näha piike, mis vastavad β-elimineerimisel tekkivale ühendile.

Reaktsiooni otsustati korrata, kuid solvendiks võeti THF. [22] Võrreldes THF-ga on DMF-i reaktsioonisegust hiljem keerukam eemaldada, sest selle keemistemperatuur on küllaltki kõrge 153 °C. Reaktsiooni korrati sarnaselt eelnevale, kuid seekord lisati *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** ja NaH lahus süstla abil tilgutades hoopis dibromiidi **1** lahusesse. Seda seetõttu, et esimese etapina moodustuv *tert*-butüülbensüülkarbamaat, mille vesinik on asendunud naatriumiga, on samuti alus. Kui lisada selle lahusesse tilkhaaval dibromiidi **1** on algul viimase kontsentratsioon lahus väga väike ning karbamaat võib käituda alusena ning eemaldada mõne happelise vesiniku dibromiidi **1** küljest ja võib toimuda mittesoovitud elimineerimisreaktsioon. Kui reaktsioonisegu oli magnetsegajal seganud kuus päeva, võeti segust proov ning sellest mõõdeti TMR vesinikuspekter, mis oli sarnane DMF-s läbiviidud reaktsiooni spektrile.

Reaktsioonid, kus alusena kasutati NaH kahjuks ei andnud loodetud tulemust. Seetõttu otsustati proovida sama reaktsiooni mõne teise alusega. Aluse valikul on oluline silmas pidada seda, et see oleks piisavalt tugev, et deprotoneerida karbamaat. Alusena otsustati võtta kaalium *tert*-butoksiid. *Tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** lahustati THF-s ning segati magnetsegajal. Lahusele lisati kaalium *tert*-butoksiid ning segati magnetsegajal 40 minutit. Reaktsioonisegu lisati tilkhaaval kolbi, kus dibromiid **1** oli lahustatud THF-s. Kollaseks

värvunud lahus jäeti toatemperatuuril magnetsegajale segama. 5 päeva pärast lõpetati reaktsioon tilga vee lisamisega. TMR spektri täpsemal analüüsil selgus, et toimunud oli elimineerimisreaktsioon ning tekkis ühend **7** (Joonis 7), kus rühma X ei olnud võimalik täpselt kindlaks teha, kuid arvatavasti on tegu bromiidiga ning kindlasti ei olnud selleks soovitud lämmastikufragment. Seejuures oli *tert*-butüülbensüülkarbamaat segus reageerimata kujul alles.



Joonis 7. Elimineerimisprodukt **7**.

4.4.2.4 *N*-alküülimine naatrium dodetsüülsulfaadi abil

Teiste meetodite kõrval otsustati ka proovida strateegiat, kus reaktsioonisegusse lisati naatrium dodetsüülsulfaati. [23] Reaktsioonikeskkonnaks oli keskkonnasõbralik destilleeritud vesi ning alusena kasutati naatriumvesinikkarbonaati. Vesi ning naatriumvesinikkarbonaat on polaarsed ühendid, samas dibromiid **1** ning *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** ei ole. Seetõttu lisatakse reaktsioonisegusse naatrium dodetsüülsulfaati, mis moodustab vees mitselle, kus sees saavad mittepolaarsed ühendid reageerida. Segu kuumutati 5 päeva 80 °C juures, kuid loodetud produkti **6** ei tekkinud ning lähteühendid olid reageerimata kujul segus alles.

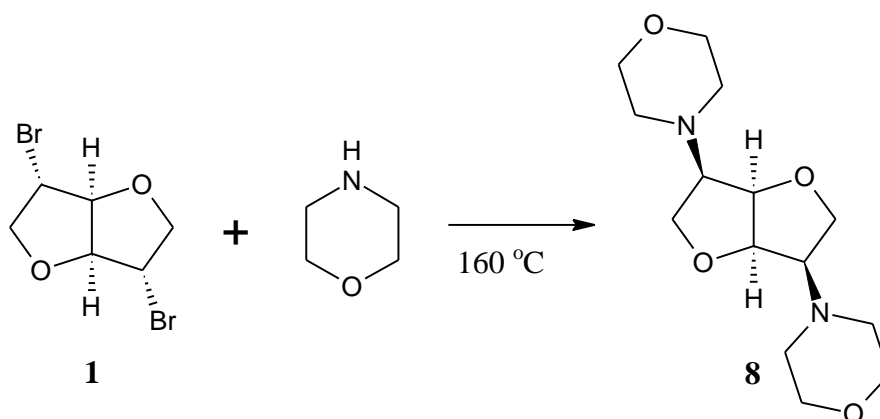
4.4.2.5 *N*-alküülimine faasiülekandekatalüsaatori abil

Lisaks otsustati proovida *N*-alküülimist faasiülekandekatalüsaatori abil. Eeskujuks võeti meetod, mida on kasutatud bispidiini derivaatide *N*-alküülimisel. [34] Solvendina kasutati vee ja diklorometaani segu. Kuna tegu on polarse ja mittepolaarse lahusti seguga, tuleb kasutada reaktsiooni läbiviimiseks faasiülekandekatalüsaatorit, milleks võeti TBAHS. Karbamaadi deprotoneerimiseks oli alusena kasutusel K₂CO₃. Faasiülekandekatalüsaatori ülesandeks on transportida aineid faasidevahelisele piirpinnale, kus saab toimuda reaktsioon.

Reaktsioonisegu segati magnetsegajal toatemperatuuril üleöö. Kahjuks ei andnud reaktsioon loodetud tulemust, produkti **6** ei tekkinud ning reageerimata lähteühendid olid alles.

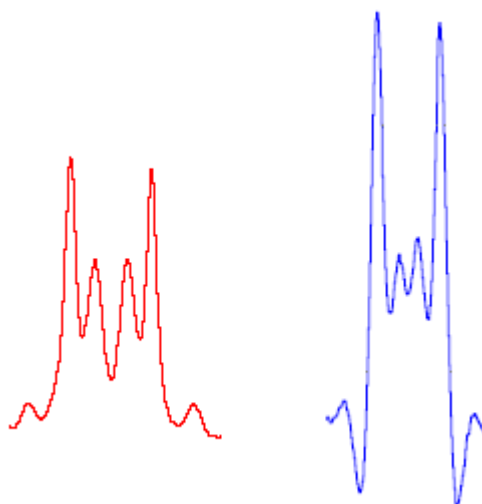
4.5 Tertsiaarse diamiini süntees

Tertsiaarse diamiini süntees otsutati läbi viia tingimustel, mida kasutati isosorbiidi ja isoidiidi aminoderivaatide sünteesimiseks artiklis, kus kirjeldati ka tritsükklilise produkti teket. [13] Tertsiaarse diamiini valmistamiseks kasutati morfoliini, mida lisati liias. Dibromiid **1** ja morfoliini segu kuumutati hermeetilises viaalis 160 °C juures õlivannil üleöö (Skeem 14).



Skeem 14. Tertsiaarse amiini süntees kasutades dibromiidi **1** ja morfoliini.

Reaktsioonisegust aurutati välja liias võetud morfoliin ning kolbi jäänud ainest mõõdeti TMR spektrid. Täpsemal analüüsil selgus, et väikeses koguses on tekkinud ühendit, mis võib olla loodetud produkt **8**. ^1H TMR spektris oli näha produktile iseloomulikku kõrgemat järku multipletti (Pilt 2), mille sarnased piigid on olemas ka isomanniidi, diasiidi **2** ja diamiini **3** spektrites.



Pilt 2. Punasega primaarsele diamiinile **3** vastav piik, sinisega võimalikule produktile **8** kuuluv piik.

TMR spektrites oli signaale, mis vastasid ka mono-morfoliini-tüüpi produktile, kuid β -elimineerimise osakaal oli minimaalne. Võimalik, et reaktsiooni aeg jäi täielikuks konversiooniks lühikeseks või kasutatud temperatuur ei olnud piisavalt kõrge.

5 Eksperimentaalne osa

5.1 Kasutatud aparatuur ja töövahendid

- TMR spektrite mõõtmiseks kasutati Bruker AVANCE-II 400 spektromeetrit (^1H sagedus 400,1 MHz ja ^{13}C sagedus 100,6 MHz) ja Bruker AVANCE-III 700 spektromeetrit (^1H sagedus 700,1 MHz ja ^{13}C sagedus 176,0 MHz). Mõõtmised teostati 25 °C juures. ^1H ja ^{13}C spektrite keemilised nihked on standardiseeritud TMS signaali järgi, kasutades lahustite signaale (^1H : CHCl_3 signaal 7,26 ppm; ^{13}C : CDCl_3 signaal 77,0 ppm).
- Planaarkromatograafia teostamiseks kasutati Macherey-Nagel silikageelplaate "Alugram® SIL G/UV 254". Laikude visualiseerimiseks kasutati UV-kiirgust ning 3 % PMA lahust etanoolis ja sellele järgnevat kuumutamist kuumaõhupuhuriga.
- Kolonnkromatograafia jaoks kasutati firma Alfa Aesar silikageeli 230-400 Mesh.

5.2 (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees

Reaktsiooniks kasutati isomanniidi bromineerimise eeskirja. [15]

500 ml ümarkolbi kaaluti trifenüülfosfaan (22,9 g, 87,2 mmol), mis lahustati veevabas atsetonitriilis (150 ml). Saadud lahus, mis oli argooni keskkonnas, jahutati jäävannil 0°C juurde ning sinna lisati süstlaga tilkhaaval 4,6 ml broomi 30 minuti jooksul. Teises kolvis lahustati veevabas atsetonitriilis imidasool (5,60 g, 83,6 mmol) ja isomanniid (6,02 g, 41,2 mmol) ning saadud lahus lisati esimesse kolbi. Reaktsioonisegu refluksiti 2 päeva. Kristallide tekkimiseks jahutati reaktsioonikolbi jäävannil ja sügavkülmas, kuid seejuures tekkis kolvi seintele vaid väikeses koguses kristalle. Reaktsioonisegust aurutati välja atsetonitriil, kolbi jäänud läbipaistmatule oranžile vedelikule lisati petrooleetrit (200 ml) ning jäeti magnetsegajale segama. Kahe päeva pärast dekanteeriti petrooleetrikhiht teise 500 ml ümarkolbi ning aurutati kokku. Kolbi jäid valkjad-läbipaistvad kristallid (11,7 g, põhiliseks lisandiks oli 4 mol% trifenüülfosfaanoksiidi). Saadud kristalle ümberkristalliti heksaaniga kaks korda. Tekkinud kristallides oli trifenüülfosfaanoksiidi 2 mol%. Ümberkristallimistest kristallidele jäänud emalahused koguti kokku ning saagise suurendamiseks puhastati saadud segu kolonnkromatograafia abil (eluent 1:1 petrooleeter – diklorometaan, $R_f=0,54$). Sünteesi tulemusena saadi produkt (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan 1 valgete kristallidena ja puhtusega 98% (11,04 g, 98,5%) (Lisa 1, 2).

^1H TMR (400,1 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 5,04 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 4,36 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 4,26 (dd, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=0,9$ Hz, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}_2\text{-}\alpha$); 4,20 (dd, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=3,6$ Hz, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}_2\text{-}\beta$). (Lisa 1)

^{13}C TMR (100,6 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 88,4 (2 $\underline{\text{CH}}$); 76,5 (2 $\underline{\text{CH}}$); 50,0 (2 $\underline{\text{CH}_2}$). (Lisa 2)

5.3 (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees

Reaktsioon viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [16]

10 ml ümarkolvis lahustati dibromiid **1** (182 mg, 0,67 mmol) DMF-is (6,6 ml) ja reaktsioonisegu pandi magnetsegajale. Seejärel lisati naatriumasiid (172 mg, 2,65 mmol). Kolvi peale pandi septumi ja nõela abil argooniga täidetud õhupall ning reaktsioonisegu kuumutati 120 °C juures 48 tundi, mille vältel muutus reaktsioonisegu värvitust mustjas-pruuniks. Kolbi lisati vett (15 ml) ning ekstraheeriti dietüüleetriga (6 × 10 ml). Saadud orgaanilised faasidele lisati veevaba MgSO_4 , lasti mõni aeg seista ning filtreeriti läbi klaasfiltrit. Dietüüleeter aurutati kokku rotaatoraurustil. Saadud aine puhastati kolonn-kromatograafia abil, kus esmalt kasutati eluendina CH_2Cl_2 , seejärel 1% MeOH/ CH_2Cl_2 ning siis 2% MeOH/ CH_2Cl_2 . Saadi produkt (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan **2** (Lisa 3, 4) mille R_f väärtus oli 0,2 (eluent: 1% MeOH/ CH_2Cl_2). Produkti saagist ei arvatud, sest TMR spekter sisaldas tundmatute lisandite piike, mida ei õnnestunud kindlaks teha.

^1H TMR (400,1 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 4,71-4,68 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 4,09 (dd, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=6,9$ Hz, 2H, 2 $\underline{\text{CH}_2-\alpha}$); 3,90 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 3,81 (dd, $J_1=J_2=8,7$ Hz, 2H, 2 $\underline{\text{CH}_2-\beta}$). (Lisa 3)

^{13}C TMR (100,6 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 83,4 (2 $\underline{\text{CH}}$); 70,7 (2 $\underline{\text{CH}_2}$); 62,4 (2 $\underline{\text{CH}}$). (Lisa 4)

5.4 (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees

Reaktsioon viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [29]

10 ml ümarkolbi lisati eelnevalt valmistatud diasiid **2** (2,7 mg, 0,014 mmol), 10% palladium söel (1,4 mg) ja MeOH (5 ml). Saadud segu hüdrogeeniti magnetsegajal toatemperatuuril vesinikuga täidetud õhupalli abil üleöö. Reaktsioonisegu filtreeriti läbi tseliidi, pesti metanooliga ning aurutati rotaatoraurustil kokku. Tekkis di-*endo* asendis diamiin **3**. TMR spektritest (Lisa 4, 5) selgus, et toimunud oli täielik konversioon, kuid kuna spekter sisaldas lisandina piike, mida ei hakatud identifitseerima, ei arvatud saagist.

^1H TMR (700,1 MHz, CDCl_3 , +20 °C) δ : 4,36 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 4,05 (dd, $J_1=J_2=8,4$ Hz, 2H, 2 $\underline{\text{CH}_2-\alpha}$); 3,55 (m, 2H, 2 $\underline{\text{CH}}$); 3,24 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=8,4$ Hz 2H, 2 $\underline{\text{CH}_2-\beta}$). (Lisa 5)

^{13}C TMR (176,0 MHz, CDCl_3 , +20 °C) δ : 83,7 (2 $\underline{\text{CH}}$); 74,1 (2 $\underline{\text{CH}_2}$); 56,9 (2 $\underline{\text{CH}}$). (Lisa 6)

5.5 (1R,4R,5R,8R)-4,8-Dibensüülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees Hünigi aluse juuresolekul

Reaktsiooni läbiviimiseks rakendati kirjanduses leiduvat eeskirja. [17]

10 ml ümarkolbi lisati dibromiid **1** (55 mg, 0,20 mmol), bensüülamiin (41 mg, 0,38 mmol), Hünigi alus (74 mg, 0,57 mmol) ja veevaba atsetonitriil (5 ml). Reaktsioonisegu segati magnetsegajal toatemperatuuril 4 päeva jooksul. Kolbi lisati CH_2Cl_2 (5 ml) ja ekstraheeriti destilleeritud veega (5 ml). Seejärel ekstraheeriti veekihti CH_2Cl_2 -ga (3×5 ml) ja kogutud orgaanilised kihid kuivatati veevaba MgSO_4 -ga. Lahus filtreeriti ning aurutati rotaatoraurustil. Kolbi jäänud ainest mõõdeti ^1H TMR vesinikuspekter, kuid loodetud produkti **4** ei olnud tekkinud ja lähteühendid olid alles.

Eksperimenti korrati samade ainekogustega kuumutades (60 °C, 100 °C ja 140 °C), kuid ka siis ei tekkinud loodetud produkti ja lähteühendid olid segus alles. Kahe kõrgema temperatuuri juures toimus osaliselt ka β -elimineerimine.

5.6 Boc-kaitstud bensüülamiini süntees

Reaktsioon viidi läbi vastavalt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [30]

100 ml ümarkolbi kaaluti bensüülamiin (1,93 g, 18,1 mmol) ja lisati 1,4-dioksaani (25 ml). 50 ml tilgalehtrisse kaaluti $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4,17 g, 19,1 mmol), mis lahustati 1,4-dioksaanis (12 ml). Ümarkolb pandi magnetsegajale ja selle peale tilgalehter ning selles olev lahus tilgutati tilgalehtrist kolbi 45 minuti jooksul. Reaktsioonisegu jäeti magnetsegajale segama toatemperatuuril 45 minutiks. Saadud segu aurutati rotaatoraurustil ja saadi valged *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** kristallid puhtusega 95% (3,62 g, 96,8%) (Lisa 7, 8).

^1H TMR (400,1 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 7,36-7,24 (m, 5H, 5 $\underline{\text{CH}}$); 4,31 (d, $J=5,5$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$); 1,46 (s, 9H, 3 $\underline{\text{CH}_3}$). (Lisa 7)

^{13}C TMR (100,6 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 155,9 ($\text{C}=\text{O}$); 139,0 (C -ipso); 128,6 (2CH); 127,5 (2CH); 127,3 (2CH); 79,4 ($\text{C}-3\text{CH}_3$); 44,7 (CH_2); 28,4 (3CH_3). (Lisa 8)

5.7 (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Bis[(1,1-dimetüületoksü)karbonüül]bensüülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees

5.7.1 Keevas tolueenis

10 ml ümarkolvis lahustati tolueenis (5 ml) dibromiid **1** (55 mg, 0,20 mmol) ja *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** (134 mg, 0,62 mmol). Reaktsioonisegu kuumutati tolueeni keemistemperatuuril 2 päeva jooksul. Tolueen aurutati rotaatoraurustil kokku ning kolbi jäänud kollasest vedelikust mõõdeti ^1H TMR spekter, millest olid näha lähteainete piigid, kuid tekkinud oli ka väikeseid tundmatuid piike. Kolbi lisati uuesti tolueen (5 ml) ja jätkati kuumutamist samal temperatuuril. 5 päeva pärast lõpetati kuumutamine ning mõõdeti vesinikuspekter, mis oli küllaltki sarnane spektrile, mis mõõdeti enne viimast kuumutamist. Reaktsioonisegusse lisati juurde K_2CO_3 (27 mg, 0,19 mmol) ja tolueen (5 ml) ning segu kuumutati 2 ööpäeva tolueeni keemistemperatuuril. Tolueen aurutati rotaatoraurustil kokku ning kolbi jäänud ainekust mõõdeti ^1H TMR vesinikuspekter, kuid loodetud produkti **6** selles näha ei olnud. Täpsemal analüüsil selgus, et algul tekkinud tundmatud piigid ei kuulu soovitud produktile **6**.

5.7.2 TBAI ja Cs_2CO_3 juuresolekul

Reaktsioon viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [20]

10 ml ümarkolvis lahustati *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** (85 mg, 0,41 mmol) DMF-s (4 ml). Lisati Cs_2CO_3 (375 mg, 1,15 mmol) ja TBAI (440 mg, 1,19 mmol) ning reaktsioonisegu segati toatemperatuuril magnetsegajal argooni keskkonnas. 30 minuti pärast lisati dibromiid **1** (55 mg, 0,20 mmol) ning jätkati segamist 3 ööpäeva jooksul. Kolbi lisati destilleeritud vesi (7 ml) ja reaktsioonisegu ekstraheeriti EtOAc-ga (3×20 ml), seejärel destilleeritud veega (2×20 ml) ja viimasena küllastatud NaCl lahusega (20 ml). Orgaanilisse kihti lisati kuivatamiseks veevaba MgSO_4 . 30 minuti pärast filtreeriti lahus läbi klaasfiltri ning aurutati rotaatoraurustil. Kolbi jäänud aine kaaluti (131 mg) ning sellest mõõdeti TMR

spektrid. Spektrist oli näha piiki, mis võiks kuuluda produktile **6**, kuid see oli väga väike (Pilt 1).

Eksperimenti korrati samade ainekoguste ning eeskirja alusel, kuid kuumutamise (80 °C). Mõõdetud ¹H TMR veisnikuspektri alusel võib arvata, et toimunud oli elimineerimisreaktsioon. Eksperimenti korrati madalamal temperatuuril kuumutades (40 °C), spektrist ei olnud produkti näha, võimalik, et oli taas toimunud elimineerimisreaktsioon.

Eksperimenti korrati algsete koguste ning tingimuste juures (r.t.), kuid pikema aja vältel (2 nädalat). ¹H TMR spektrist ei olnud näha varasemalt tekkinud produktile iseloomulikke piiki ning lähteühendid olid reageerimata kujul alles.

5.7.3 Aluse abil

Reaktsioon viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [21]

10 ml ümarkolvis lahustati DMF-s (2 ml) tert-butüülbensüülkarbamaat **5** (91 mg, 0,44 mmol). Lahus jahutati jäävannil 0 °C juurde, lisati NaH (37 mg, 0,94 mmol) ja segati magnetsegajal 1 h. Viaalis lahustati DMF-s (1 ml) dibromiid **1** (56 mg, 0,20 mmol) ning see lisati süstlaga 30 min jooksul reaktsioonisegusse. Reaktsioonisegu segati magnetsegajal toatemperatuuril argooni keskkonnas üleöö ning lõpetamiseks lisati kolbi tilk destilleeritud vett ja segati. Kolbi lisati 1 ml vett ja ekstraheeriti CH₂Cl₂-ga (4 × 10 ml), seejärel orgaanilist kihti destilleeritud veega (4 × 10 ml). Orgaanilisse kihti lisati kuivatamiseks veevaba MgSO₄. Lahus filtreeriti läbi klaasfiltri ja aurutati rotaatoraurustil. Kolbi jäänud aine kaaluti (88 mg) ja mõõdeti TMR vesinikuspekter, kuid loodetud produkti **6** näha ei olnud.

Eksperimenti korrati teise solvendiga. [22] 10 ml ümarkolvis lahustati THF-s (4 ml) tert-butüülbensüülkarbamaat **5** (84 mg, 0,41 mmol) ning lisati NaH (22 mg, 0,54 mmol). Reaktsioonisegu segati 30 minuti jooksul toatemperatuuril ning lisati seejärel teise kolbi, kus oli lahustatud THF-s (1 ml) dibromiid **1** (53 mg, 0,19 mmol). Lisamine toimus süstlaga tilkhaaval 10 minuti jooksul. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril magnetsegajal 5 päeva jooksul ning seejärel võeti 0,5 ml proov segust, mis filtreeriti läbi tseliidi, ekstraheeriti EtOAc-ga (5 × 1 ml), saadud orgaaniline faas veega (2 × 1 ml) ja küllastunud NaCl vesilahusega (1 ml). Lisati MgSO₄ ja pärast seismist filtreeriti ja aurutati kokku rotaatoraurustil. Saadud ainest mõõdeti TMR vesinikuspekter, kuid lähteühendid olid alles

ning loodetud produkti **6** spektrist näha ei olnud. Kolbi jäänud reatsioonisegu refluksiti 5 päeva jooksul, kuid ka siis ei olnud produkti tekkinud.

Eksperimenti korraldati kaalium *tert*-butoksiidiga.

10 ml ümarkolvis lahustati THF-s (4 ml) *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** (83 mg, 0,40 mmol) ning lisati kaalium *tert*-butoksiid (71 mg, 0,63 mmol). Reaktsioonisegu segati magnetsegajal toatemperatuuril 45 minutit ning lisati seejärel kolbi, kus oli lahustatud THF-s (1 ml) dibromiid **1** (53 mg, 0,20 mmol). Lisamine toimus süstlaga tilkhaaval 10 minuti jooksul. Segu jäeti magnetsegajale segama toatemperatuuril argooni keskkonnas viieks päevaks. Reaktsiooni lõpetamiseks lisati tilk destilleeritud vett ning solvent aurutati rotaatoraurustil kokku. Seejärel lisati vett (5 ml) ja ekstraheeriti EtOAc-ga (5×5 ml), seejärel orgaanilist faasi veega (2×5 ml) ja küllastatud NaCl vesilahusega (5 ml). Orgaanilisse faasi lisati veevaba MgSO_4 , mis mõne aja pärast filtreeriti ning segu aurutati rotaatoraurustil kokku. Kolbi jäänud ainest mõõdeti TMR spektrid (Lisa 9, 10). Loodetud produkti ei olnud tekkinud, kuid toimunud oli elimineerimine. *Tert*-butüülbensüülkarbamaat oli reageerimata kujul segus alles.

Ühend **7** TMR spektriandmed:

^1H TMR (700,1 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 6,52 (ddd, $J_1=2,6$ Hz, $J_2=0,7$ Hz, $J_3=0,4$ Hz, 1H, $\text{OCH}=\text{CH}$); 5,53 (dddd, $J_1=6,2$ Hz, $J_2=2,6$ Hz, $J_3=J_4=J_5=0,7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$); 5,08 (dm, $J_1=6,2$ Hz, 1H, CH); 5,06 (dddd, $J_1=2,7$ Hz, $J_2=2,7$ Hz, $J_3=0,7$ Hz, $J_4=0,5$ Hz, 1H, CH); 4,32 (dddd, $J_1=3,1$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, $J_3=J_4=J_5=0,7$ Hz, 1H, CH); 4,06 (ddd, $^2J_1=11,1$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, $J_3=0,5$ Hz, 1H, CH_2); 3,79 (dddd, $^2J_1=11,1$ Hz, $J_2=3,1$ Hz, $J_3=0,7$ Hz, $J_4=0,5$ Hz, 1H, CH_2). (Lisa 9)

^{13}C TMR (175,0 MHz, CDCl_3 , +25 °C) δ : 149,8 ($\text{OCH}=\text{CH}$); 99,8 (CH); 89,5 (CH); 83,8 ($\text{CH}=\text{CH}$); 70,5 (CH_2); 49,7 (CH). (Lisa 10)

Viimast reaktsiooni korraldati samade ühendite ning ainekogustega, kuid *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** ja kaalium *tert*-butoksiidi lahuse lisamine dibromiidile **1** toimus 0 °C juures, et vältida elimineerimist. Pärast kolme päeva magnetsegajal segamist argooni keskkonnas mõõdeti reaktsioonisegust spekter, mis oli väga sarnane toatemperatuuril toimunud reaktsiooni ^1H TMR spektrile. Produkti ei olnud tekkinud ning toimunud oli taas elimineerimine.

5.7.4 Naatrium dodetsüülsulfaadi abil

Reaktsioon viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [23]

10 ml ümarkolbi kaaluti *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** (88mg, 0,40 mmol), naatrium dodetsüülsulfaat (10 mg), NaHCO₃ (72 mg, 0,85 mmol) ja lisati destilleeritud vesi (7 ml). Segu kuumutati 80 °C juures 5 minutit ning lisati dibromiid **1** (57 mg, 0,21 mmol). Kuumutamist jätkati 5 päeva ning seejärel ekstraheeriti segu EtOAc-ga (4 × 10 ml) ja orgaanilist kihti destilleeritud veega (1 × 10 ml). Orgaaniline kiht aurutati rotaatoraurustil ning kolbi jäänud valgedest kristallidest mõõdeti ¹H TMR spekter, kust oli näha lähteained, kuid produkti **6** ei olnud tekkinud.

5.7.5 Faasiülekandekatalüsaatori abil

Reaktsiooni viidi läbi analoogselt kirjanduses leiduvale eeskirjale. [34]

10 ml ümarkolbi kaaluti dibromiid **1** (56 mg, 0,20 mmol), *tert*-butüülbensüülkarbamaat **5** (89 mg, 0,43 mmol), K₂CO₃ (537 mg, 3,90 mmol) ja TBAHS (14 mg). Saadud segule lisati solvendiks CH₂Cl₂ (5 ml) ja H₂O (3 ml). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril magnetsegajal argooni keskkonnas 18 h. Seejärel ekstraheeriti CH₂Cl₂-ga (4 × 5 ml) ja kogutud orgaanilist faasi küllastatud NaCl vesilahusega (5 ml). Kuivatamiseks lisati veevaba MgSO₄ ning mõne aja möödudes filtreeriti. Diklorometaan aurutati rotaatoraurustil ning kolbi jäänud ainest mõõdeti ¹H TMR spekter, kust oli näha, et reaktsiooni ei olnud toimunud ning reageerimata lähteained olid alles.

5.8 Tertsiaarse diamiini süntees

Hermeetilisse viaali lisati dibromiid **1** (100 mg, 0,37 mmol) ja morfoliin (1,83 g, 21 mmol) ning segu kuumutati õlivannil inertgaasi keskkonnas 160 °C juures üleöö. Reaktsioonisegust aurutati välja liias võetud morfoliin ning mõõdeti TMR spektrid, mille analüüsimisel selgus, et väikeses koguses on tekkinud ühendit, mis on sarnane loodetud produktile **8**. Spektritest oli näha signaale, mis vastasid mono-morfoliini-tüüpi produktile, kuid β-elimineerimise osakaal oli minimaalne.

6 Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida isomanniidi aminoderivaatide sünteesimeetodeid. Lähteühendina kasutati tselluloosist saadavat isomanniidi, mis on väärtuslik oma keskkonnasõbraliku päritolu ning kiraalsust omava bitsüklilise struktuuri poolest. Töö teema on oluline, sest asümmeetrilises katalüüsis kasutatavatele kallitele kiraalsetele ligandidele otsitakse alternatiive biomassist saadavate kiraalsete ühendite kaudu.

Töö raames tutvuti esmalt erinevate kirjandusallikatega ning uuriti varasemalt läbiviidud sarnaseid reaktsioone. Seejärel pandi kirjanduse põhjal paika sünteesistrateegia ning katsetati selle toimist antud lähteühendi peal. Töö käigus viidi läbi palju katsetusi erinevate abiühendite ning reaktsioonitingimustega. Seejuures õnnestus välja töötada kolmeetapiline sünteesirada primaarse diamiini valmistamiseks isomanniidist. Lisaks tehti arvukalt katsetusi sekundaarsete diamiinide valmistamiseks. Saadud andmeid on võimalik kasutada ka edaspidisel isomanniidi aminoderivaatide sünteesimeetodite väljatöötamisel, sest on kindlaks tehtud võimalikud tekkivad vaheühendid ning reaktsioonitingimused, mis aminoderivaatide sünteesiks ei ole sobilikud. Õnnestunud primaarse diamiini süntees näitab, et *ekso*-dibromiid on võimeline reageerima nukleofiilidega, kuid kuna sekundaarse diamiini sünteesil dibromiidiga jäid mitmel juhul lähteained reageerimata või toimus osaliselt β -eliminatsioon, võiks tulevikus katsetada sarnaseid reaktsioonitingimusi mõne teise isomanniidi derivaadi, näiteks dijodiidiga.

7 Kasutatud kirjandus

1. Dubovik, J. Isosorbiidist kelaatsete endo,endo'-di-alküülamiinsete bitsükliliste ühendite süntees ja nende uurimine. Magistritöö. Tartu Ülikool: Tartu, 2013.
2. McCarthy, M.; Guiry, P. J. Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844.
3. Ibrahim, H.; Bournaud, C.; Guillot, R.; Troffano, M.; Vo-Thanh, G. Synthesis of novel chiral monophosphine ligands derived from isomannide and isosorbide. Application to enantioselective hydrogenation of olefins. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4900-4902.
4. Kriis, K.; Kanger, T.; Pehk, T.; Lopp, M. Synthesis on (2S,2'S)-bimorpholine. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2001**, *50* (3), 173-179.
5. Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. Bicyclic conformationally restricted diamines. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5506-5568.
6. Sulzer-Mosse, S.; Laars, M.; Kriis, K.; Kanger, T.; Alexakis, A. Synthesis and use of 3,3'-bimorpholine derivatives in asymmetric Michael Addition and intramolecular aldol reaction. *Synthesis* **2007**, *11*, 1729-1732.
7. Kanger, T.; Kriis, K.; Pehk, T.; Müürisepp, A.-M. Asymmetric synthesis of novel C2-symmetric bimorpholines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 857-865.
8. Mossé, S.; Laars, M.; Kriis, K.; Kanger, T.; Alexakis, A. 3,3'-Bimorpholine derivatives as a new class of organocatalysts for asymmetric Michael Addition. *Org. Lett.* **2006**, *8* (12), 2559-2562.
9. Kriis, K.; Kanger, T.; Müürisepp, A.-M.; Lopp, M. C2-Symmetric bimorpholines as chiral ligands in the asymmetric hydrogenation of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2271-2275.
10. O'Brien, P. Basic instinct: design, synthesis and evaluation of (+)-sparteine surrogates for asymmetric synthesis. *Chem. Commun.* **2008**, 655-667.
11. Wu, J.; Eduard, P.; Thiyagarajan, S.; Haveren, J.; Es, D. S.; Koning, C. E.; Lutz, M.; Guerra, C. F. Isohexide derivatives from renewable resources as chiral building blocks. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 599-603.
12. Moss, G. P. Basic terminology of stereochemistry. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.
13. Thiyagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Haveren, J.; Lutz, M.; Es, D. S. Renewable rigid diamines: efficient, stereospecific synthesis of high purity isohexide diamines. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1823-1829.

14. Carcedo, C.; Dervisi, A. . F. I. A.; Ooi, L.; Malik, K. M. A. A concise synthesis of a rigid inomannide-based diphosphine ligand and structural characterisation of an alkoxyphosphoniumintermediate. *Chem. Commun.* **2004**, 1236-1237.
15. Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L. Chiral diphosphine ddppm-Iridium complexes: effective asymmetric imine hydrogenations at ambient pressures. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 175-183.
16. Chen, L.-Y.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. Dianhydrohexitols: new tools for organocatalysis. Application in enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes. *Arkivoc* **2013**, iii, 227-244.
17. Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. An efficient and operationally convenient general synthesis of tertiary amines by direct alkylation of secondary amines with alkyl halides in the presence of Huenig's base. *Arkivoc* **2005**, No. 6, 287-292.
18. Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Kyung, W. J. Synthesis of secondary amines. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785-7811.
19. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*; John Wiley & Sons, 2007; p 725.
20. Salvatore, R.; Hing, S. I.; Flanders, V. L.; Jung, K. W. Efficient and selective N-alkylation of carbamates in the presence of Cs₂CO₃ and TBAI. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1799-1801.
21. Liu, M.; Haddad, J.; Azucena, E.; Kotra, L. P.; Kirzhner, M.; Mobashery, S. Tethered bisubstrate derivatives as probes for mechanism and as inhibitors of aminoglycoside 3'-phosphotransferases. *J. Org. Chem* **2000**, 65, 7422-7431.
22. Wu, J.; Fang, F.; Lu, W.-Y.; Hou, J.-L.; Li, C.; Wu, Z.-Q.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Yu, Y.-H. Dynamic [2] catenanes based on a hydrogen bonding-mediated bis-zinc porphyrin foldamer tweezer: a case study. *J. Org. Chem* **2007**, 72, 2897-2905.
23. Singh, C. B.; Kavala, V.; Samal, A. K.; Patel, B. K. Aqueous-mediated N-alkylation of amines. *J. Org. Chem.* **2007**, 1369-1377.
24. Starks, C. M. Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (1), 195-199.
25. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6th ed.; Wiley-Interscience, 2007.
26. Harrison, G. C.; Diehl, H. β -Ethoxyethyl bromide. *Org. Synth.* **1943**, 23, 32-33.

27. Imm, S.; Bähn, S.; Zhang, M.; Neubert, L.; Neumann, H.; Klasovsky, F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Beller, M. Improved ruthenium-catalysed amination of alcohols with ammonia: synthesis of diamines and amino esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7599-7603.
28. Pera-Titus, M.; Shi, F. Catalytic amination of biomass-based alcohols. *Chem.Sus.Chem* **2014**, *7*, 720-722.
29. Deng, W.-P.; Nam, G.; Fan, J.; Kirk, K. L. Syntheses of β,β -difluorotryptamines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2798-2802.
30. Wang, H.; Zhang, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Liu, Y. Synthesis of a bistable [3]rotaxane and its pH-controlled intramolecular charge-transfer behavior. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 563-567.
31. Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium effect: high chemoselectivity in direct N-alkylation of amines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674-683.
32. Escudero, M. I.; Kremenichuzky, L. D.; Perillo, I. A.; Cerecetto, H.; Blanco, M. M. Efficient cesium carbonate promoted N-alkylations of aromatic cyclic imides under microwave irradiation. *Synthesis* **2011**, *4*, 571-576.
33. Buu, O. N. V.; Aupoix, A.; Hong, N. D. T.; Vo-Thanh, G. Chiral ionic liquids derived from isosorbide: synthesis, properties and applications in asymmetric synthesis. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2060-2072.
34. Toom, L.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Leito, I.; Ottoson, H.; Grennberg, H.; Gogoll, A. Substituent effects on the basicity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7155-7164.

A study on the methods of synthesis of (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-dialkylamino-2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octane derivatives

Jaana Heiter

Summary

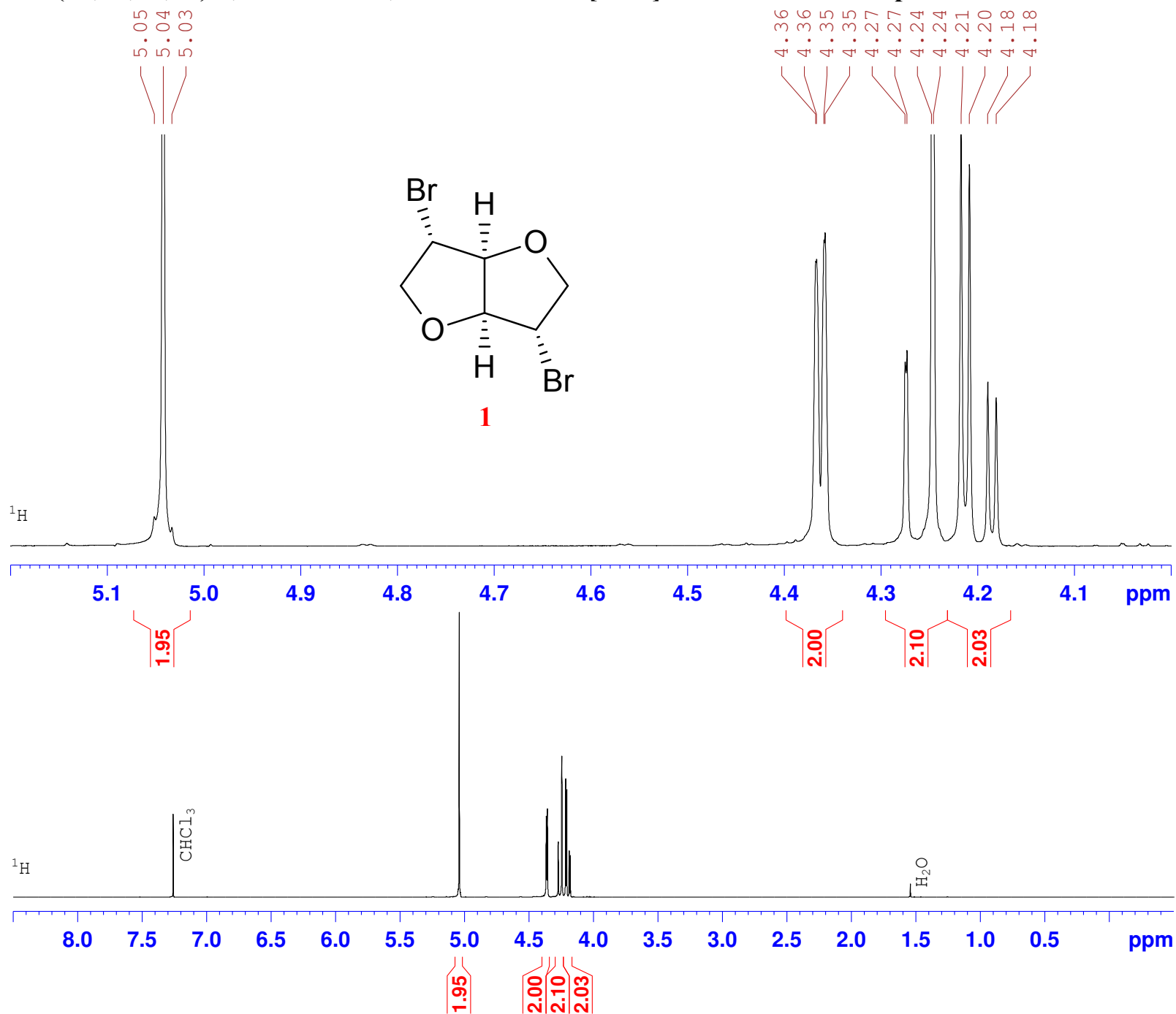
The aim of this research was to investigate synthetic methods of isomannide aminoderivatives. The starting compound, isomannide, is derived from cellulose. It is of interest due to its environmentally friendly origin and chiral bicyclic structure. Chiral ligands used in asymmetric catalysis are generally expensive. Therefore, it is necessary to find less-expensive alternatives by using chiral compounds from biomass.

After researching various literature on the subject and investigating previously performed similar reactions the strategy for the synthesis was made. During the study, many experiments were made with different auxiliary compounds and reaction conditions. In the course of the research, three-step synthetic route for the synthesis of primary diamine was developed. In addition to that, many attempts were made to synthesise secondary diamines. Information acquired in this study can be used in further development of methods for isomannide aminoderivatives synthesis, because possible intermediates and non-suitable reaction conditions are known. Successful synthesis of primary diamine shows that *exo*-dibromide is capable of reacting with nucleophiles. On several occasions of secondary amines synthesis with dibromide starting material did not react or partial β -elimination occurred. Thus, similar reaction conditions could be experimented on some other isomannide derivative, for example di-iodide, in the future.

9 Lisad (TMR spektrite koopiad)

- 1) (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **1** ^1H TMR spekter
- 2) (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **1** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter
- 3) (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **2** ^1H TMR spekter
- 4) (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **2** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter
- 5) (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **3** ^1H TMR spekter
- 6) (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **3** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter
- 7) Boc-kaitstud bensüülamiini ehk *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** ^1H TMR spekter
- 8) Boc-kaitstud bensüülamiini ehk *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter
- 9) Elimineerimisprodukti **7** ^1H TMR spekter
- 10) Elimineerimisprodukti **7** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter

1. (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **1** ¹H TMR spekter



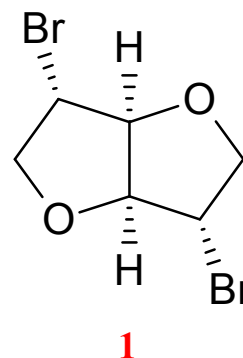
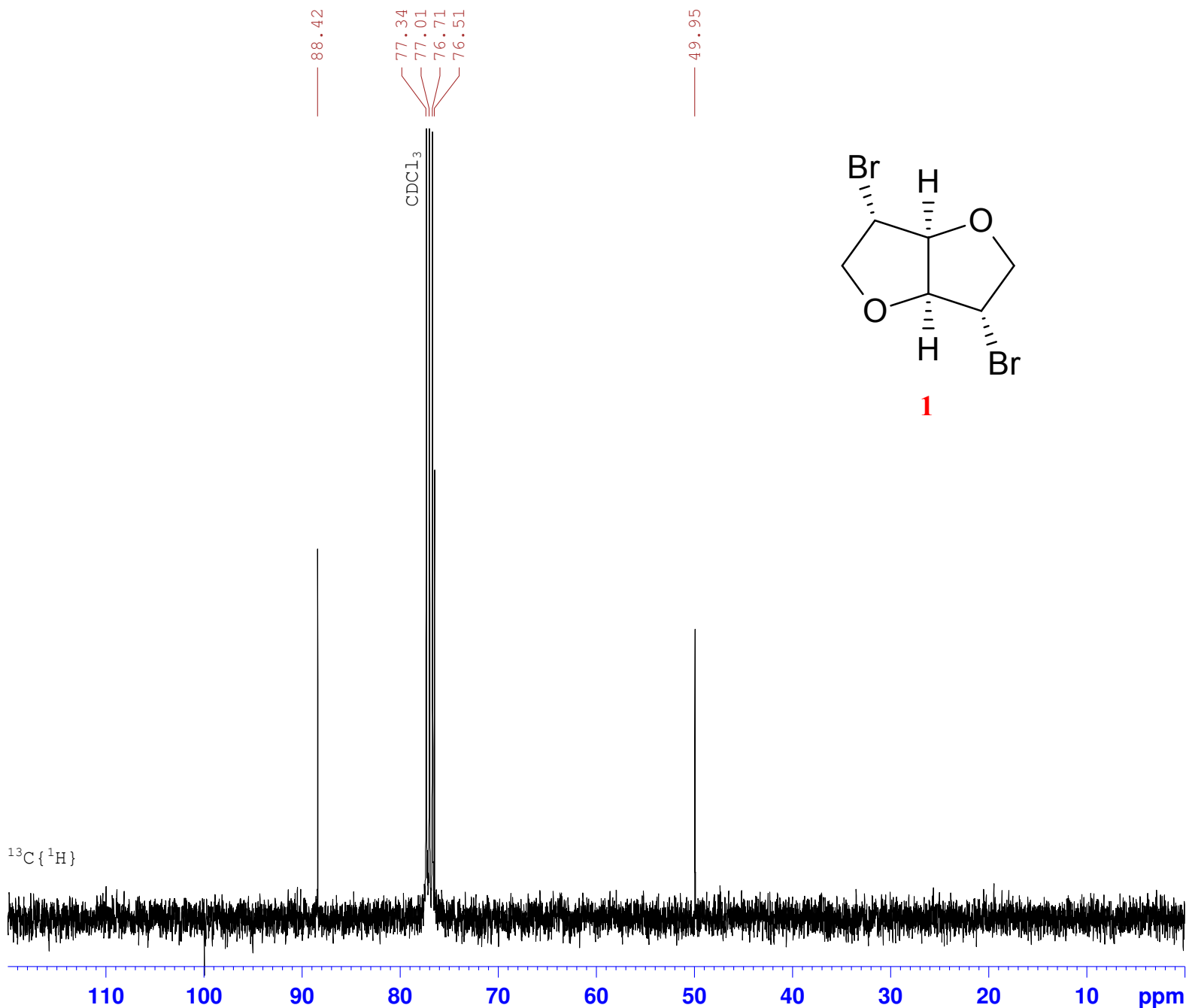
Current Data Parameters
NAME JH012_isomannide+PPh3+Br2
EXPNO 16
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140430
Time 15.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 90
DS 0
SWH 6393.862 Hz
FIDRES 0.195125 Hz
AQ 2.5625076 sec
RG 287
DW 78.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.35 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1326008 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 400.1300175 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

2. (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **1** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter



Current Data Parameters
NAME JH012_isomannide+PPh3+Br2
EXPNO 17
PROCNO 1

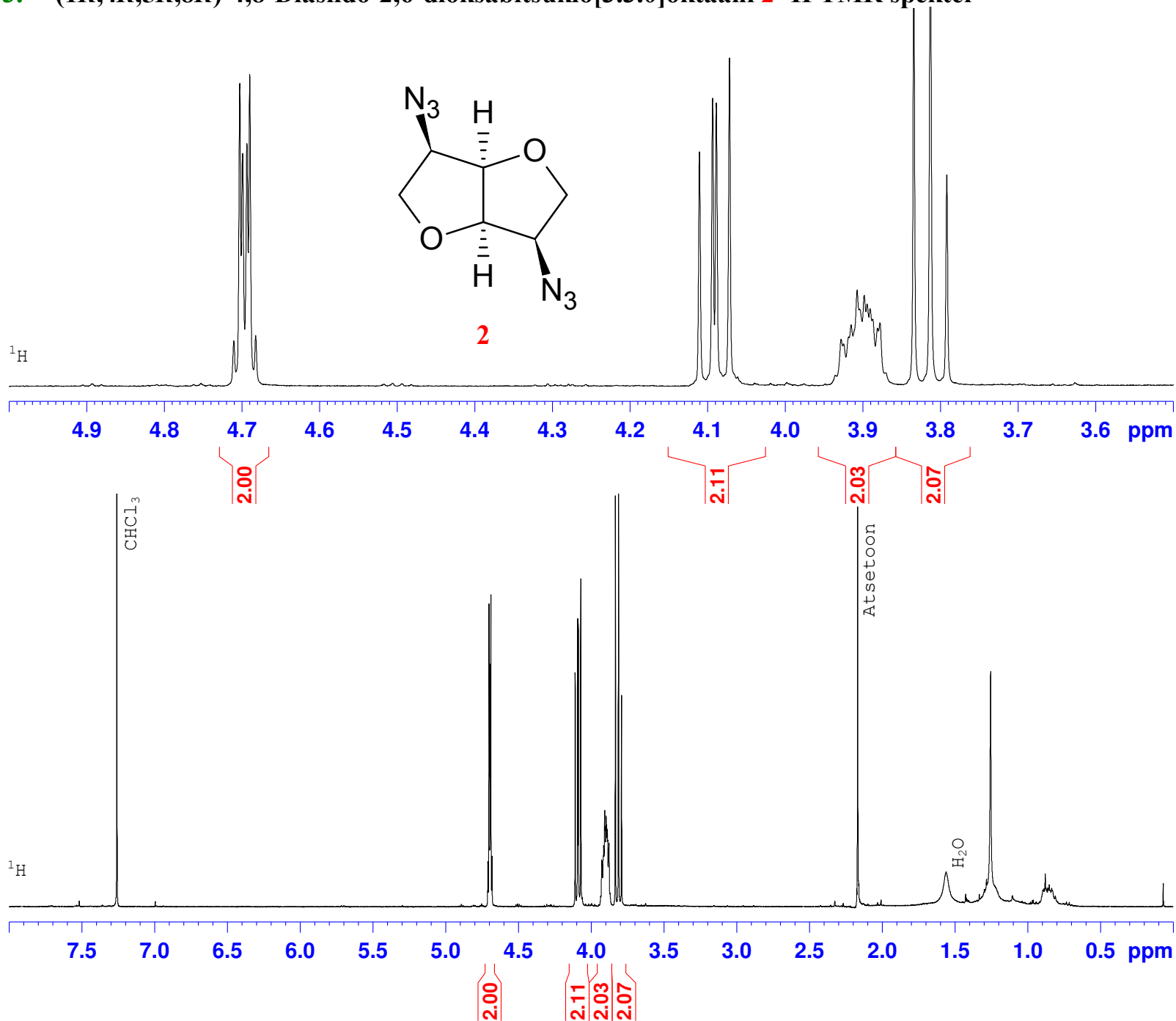
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140430
Time 15.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631988 sec
RG 32800
DW 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 298.4 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PL12 13.76 dB
PL13 14.00 dB
PL2 0.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

3. (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diaziido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **2** ¹H TMR spekter



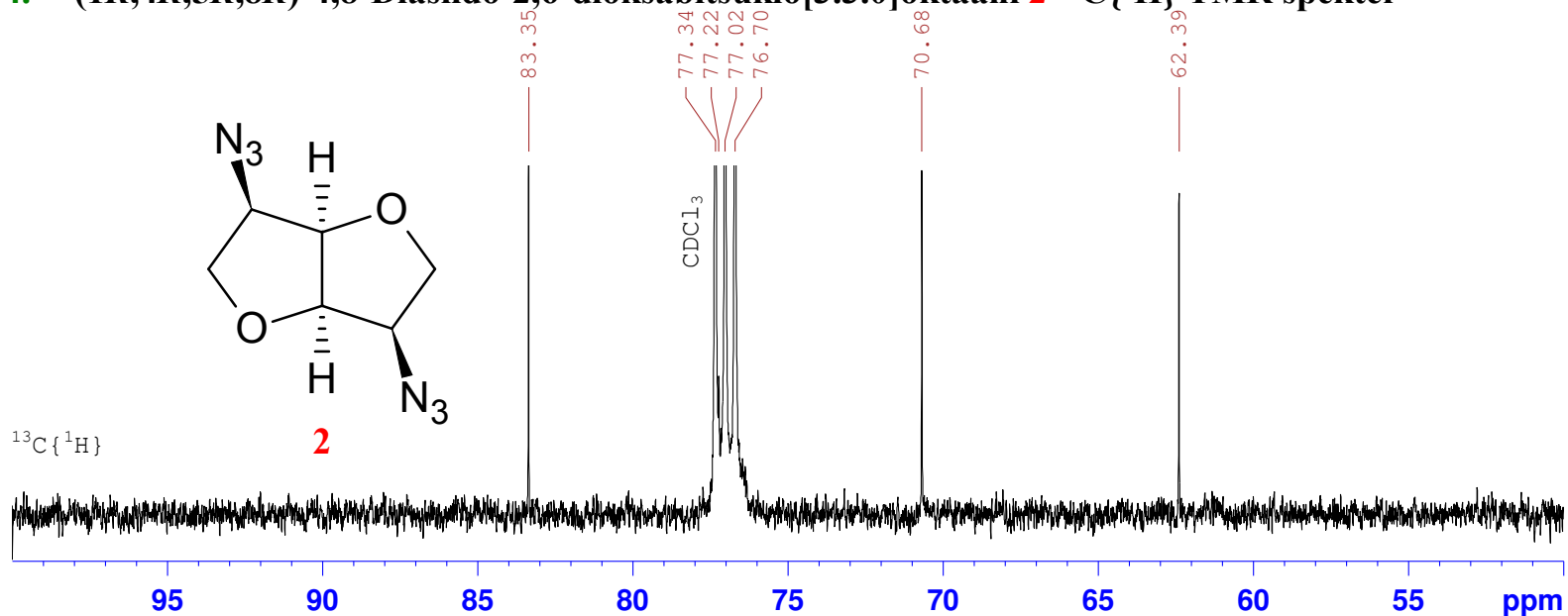
Current Data Parameters
 NAME JH014b_dibromoyhend+naatriumasiid_DMF
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131213
 Time 14.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 0
 SWH 6393.862 Hz
 FIDRES 0.195125 Hz
 AQ 2.5625076 sec
 RG 287
 DW 78.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 2.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.35 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1326008 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 400.1300176 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

4. (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Diasiido-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **2** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter



INSTITUTE OF TECHNOLOGY

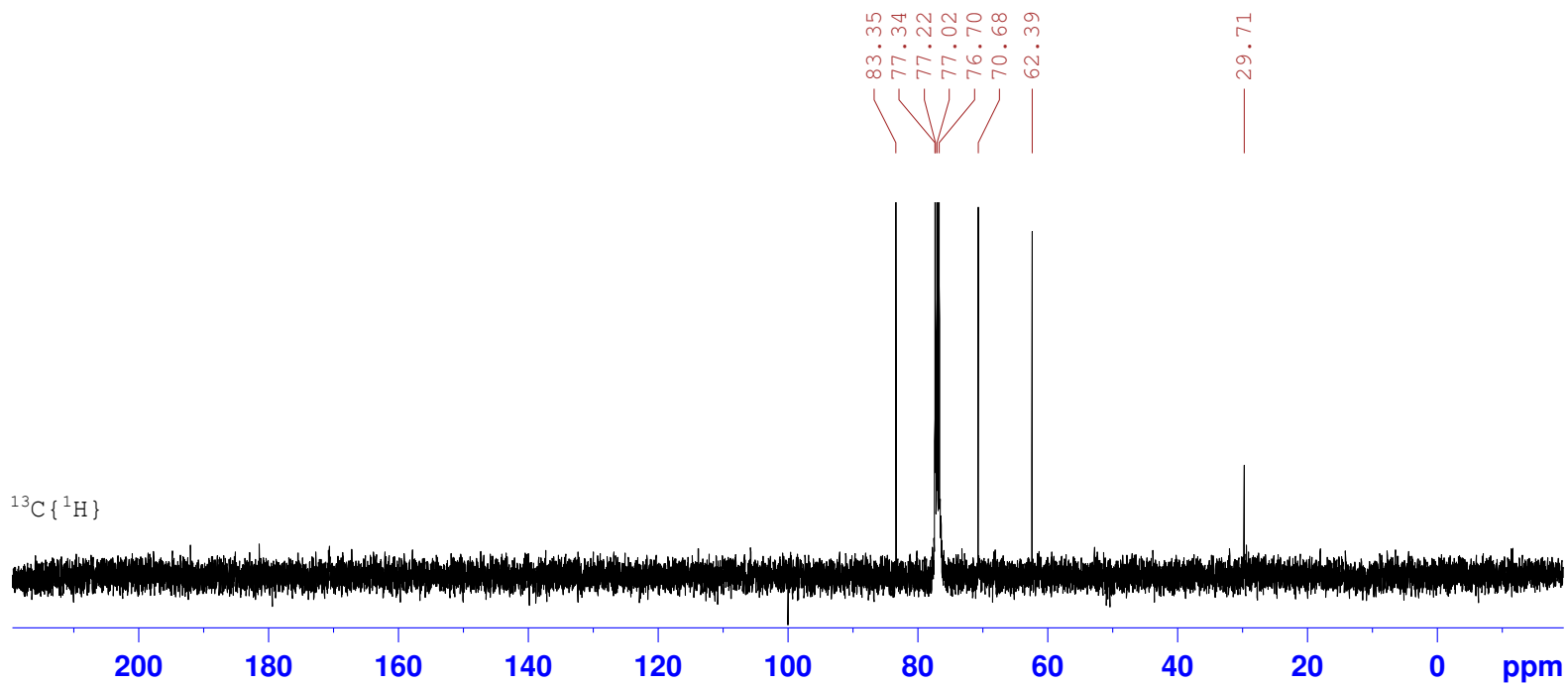
Current Data Parameters
NAME JH014b_dibromoyhend+naatriumasiid_DMF
EXPNO 17
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140219
Time 14.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 1318
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631988 sec
RG 32800
DW 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

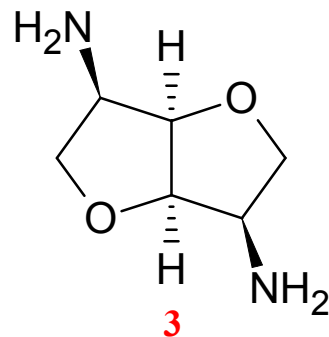
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PLI2 13.76 dB
PLI3 14.00 dB
PL2 0.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



5. (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **3** ^1H TMR spekter

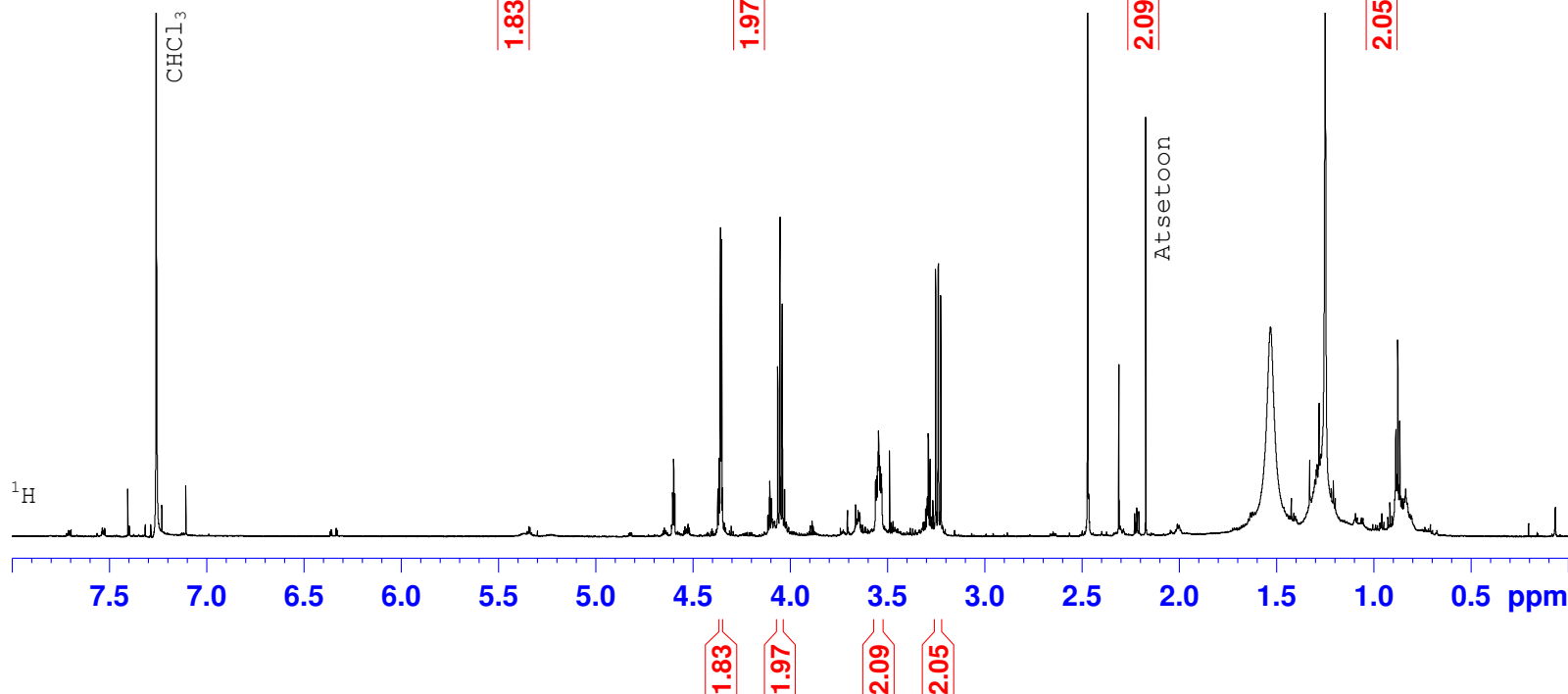
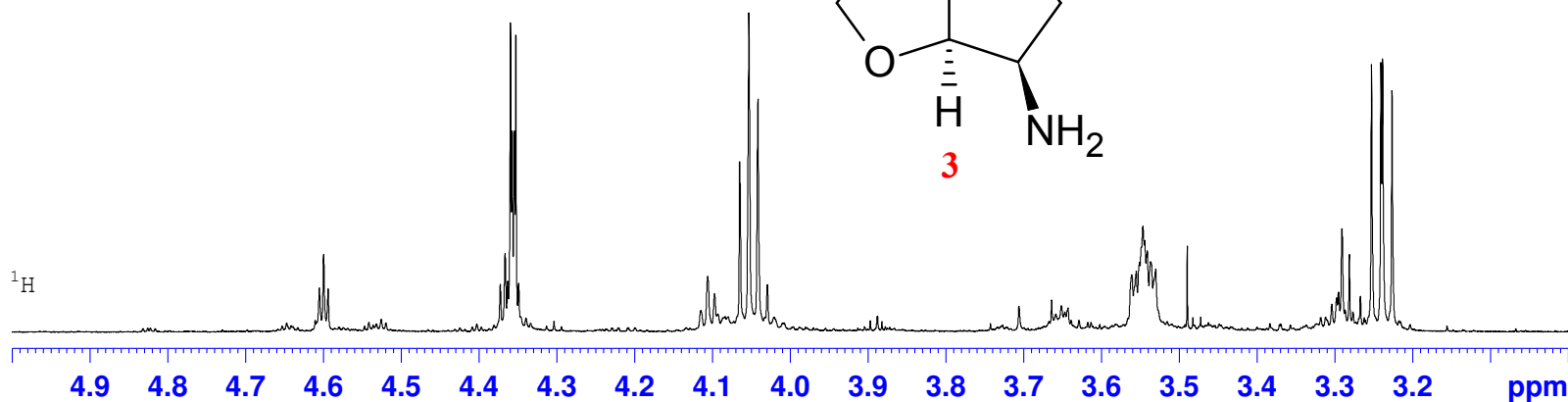


Current Data Parameters
NAME JH023_Isomannide-di-NH2_CDC13_700MHz
EXPNO 1
PROCNO 1

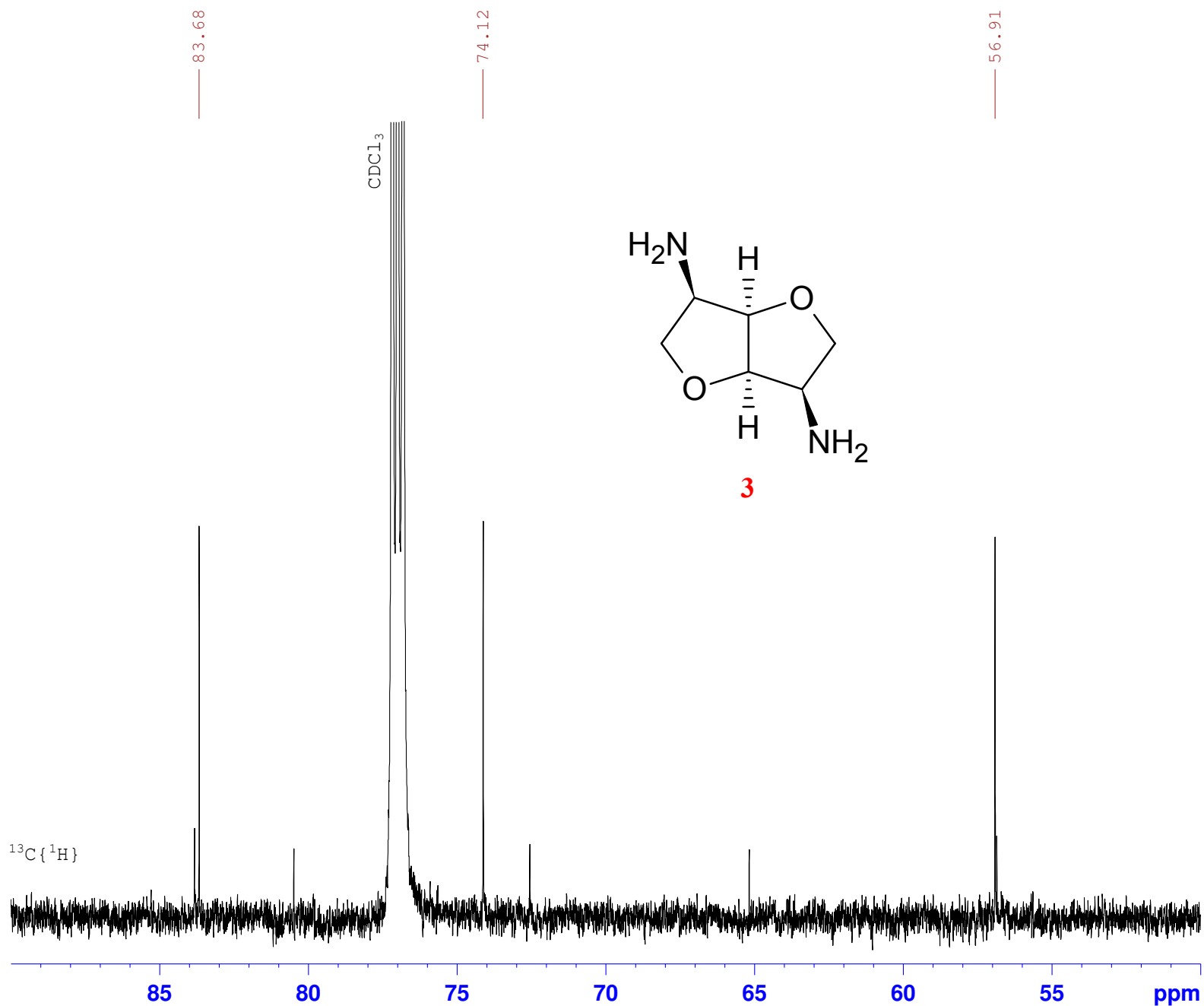
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140416
Time 14.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPTCI 1H
PULPROG zg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 11160.714 Hz
FIDRES 0.085149 Hz
AQ 5.8720756 sec
RG 144
DW 44.800 usec
DE 25.00 usec
TE 293.1 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 700.0847255 MHz
NUC1 1H
P1 7.40 usec

F2 - Processing parameters
SI 262144
SF 700.0800180 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00



6. (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Diamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani **3** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter



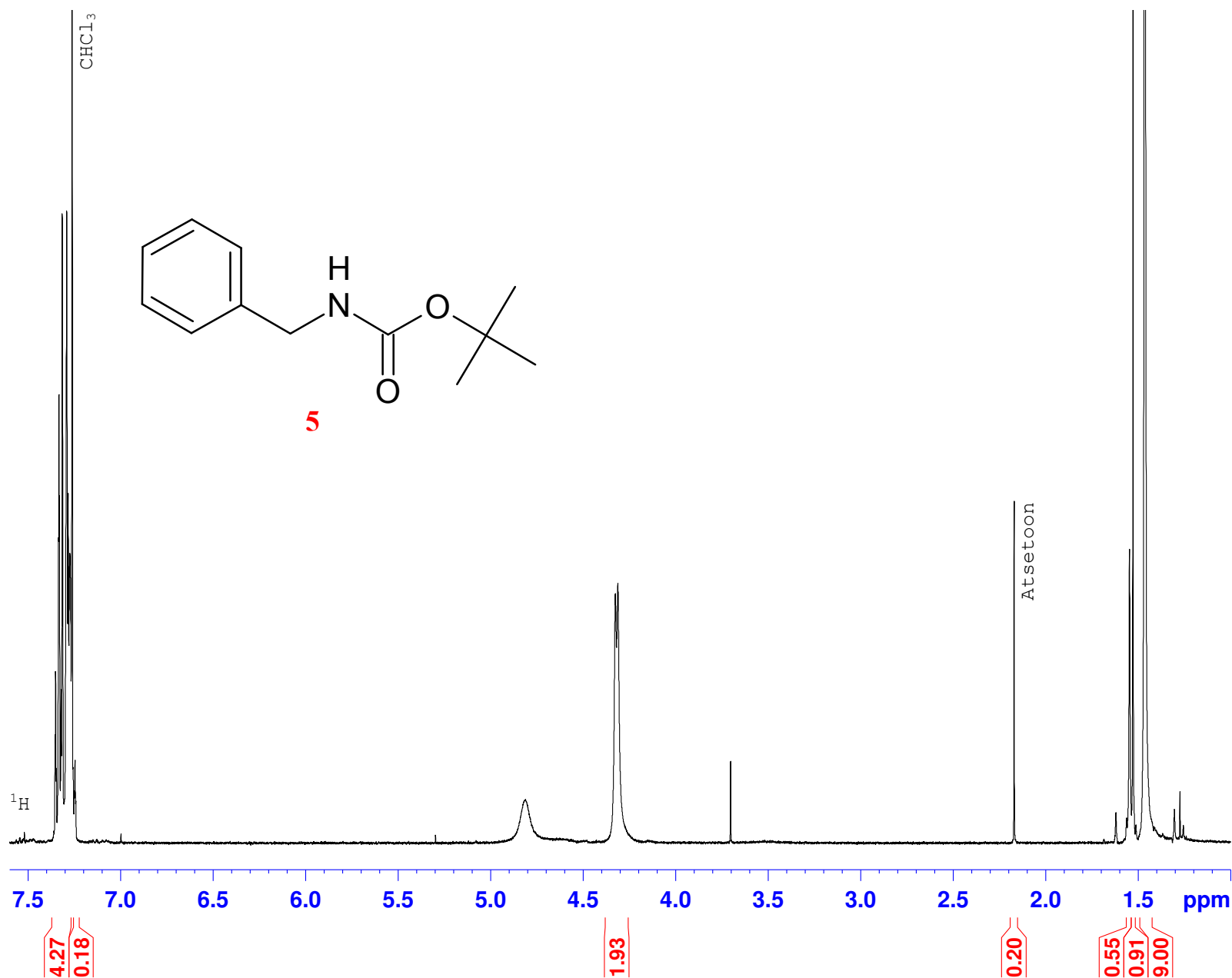
Current Data Parameters
NAME JH023_Isomannide-di-NH2_CDC13_700MHz
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140417
Time 8.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPTCI 1H
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 2192
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.317891 Hz
AQ 1.5729140 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 18.00 usec
TE 293.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0537397 MHz
NUC1 13C
P1 12.40 usec

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 176.0352633 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

7. Boc-kaitstud bensüülamiini ehk *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** ^1H TMR spekter



INSTITUTE OF TECHNOLOGY

Current Data Parameters

NAME JH013_bensüülamiin+ (Boc) 20
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20131009
Time 17.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl₃
NS 64
DS 0
SWH 6393.862 Hz
FIDRES 0.195125 Hz
AQ 2.5625076 sec
RG 57
DW 78.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

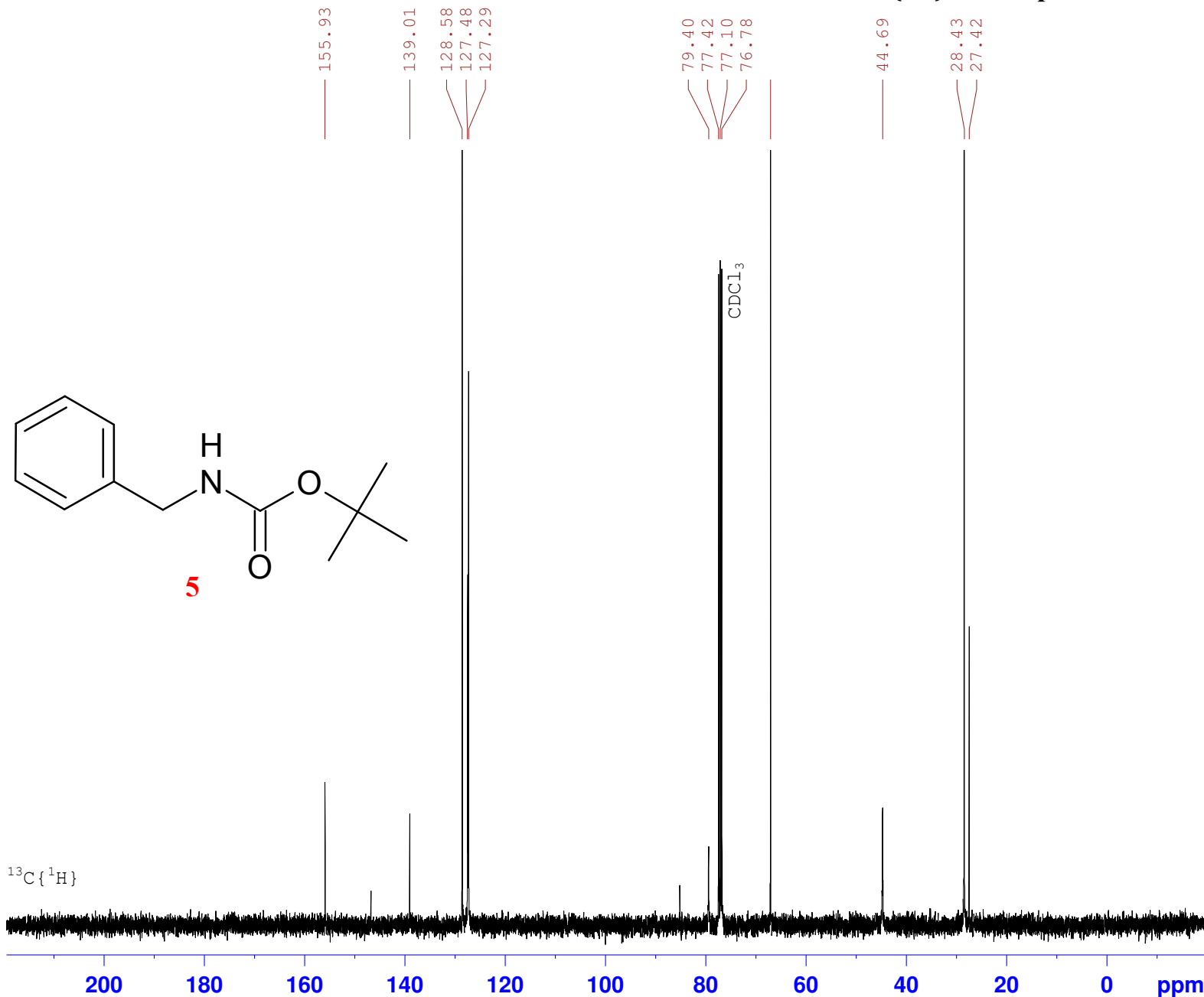
===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H
P1 14.35 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1326008 MHz

F2 - Processing parameters

SI 131072
SF 400.1300177 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

8. Boc-kaitstud bensüülamiini ehk *tert*-butüülbensüülkarbamaadi **5** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter



Current Data Parameters
NAME JH013_bensyylamiin+ (Boc)20
EXPNO 3
PROCNO 1

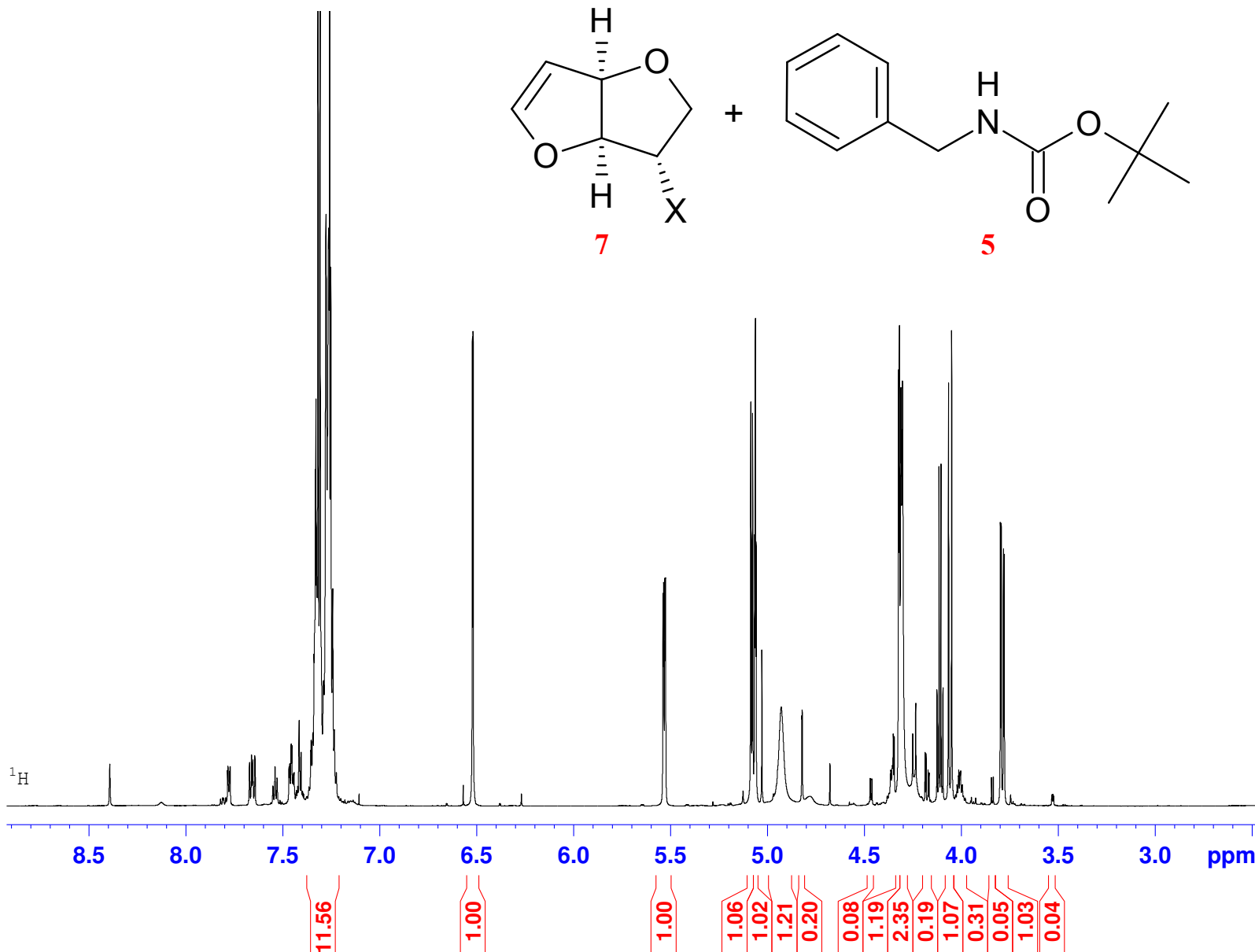
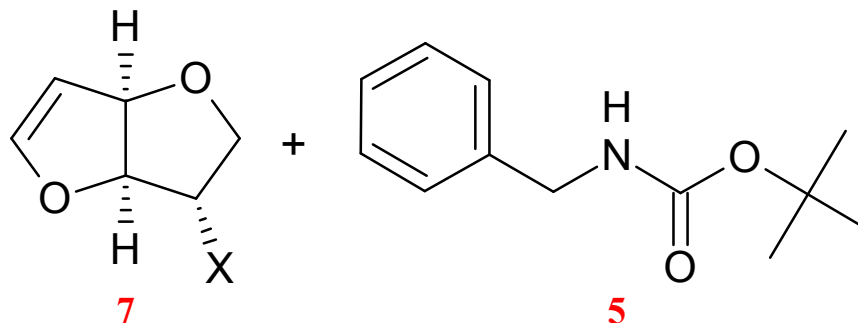
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131004
Time 15.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 324
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631988 sec
RG 32800
DW 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PL12 13.76 dB
PL13 14.00 dB
PL2 0.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

9. Elimineerimisprodukti **7** ^1H TMR spekter



Current Data Parameters
NAME JH031_tBuOK-reaction_700MHz
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20140516
Time 13.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPTCI 1H
PULPROG zg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 24
DS 0
SWH 11160.714 Hz
FIDRES 0.085149 Hz
AQ 5.8720756 sec
RG 25.4
DW 44.800 usec
DE 25.00 usec
TE 293.2 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

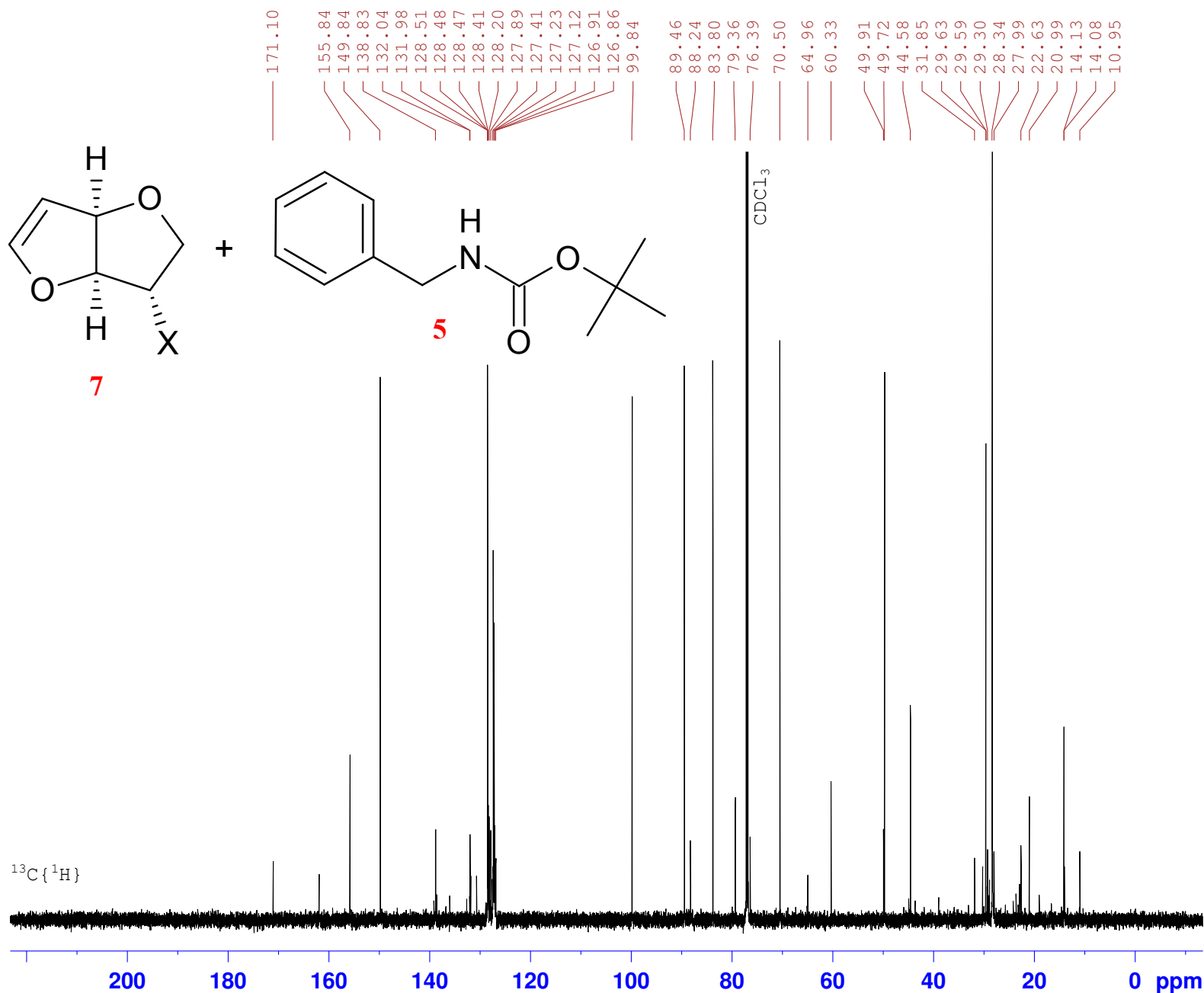
===== CHANNEL f1 =====

SFO1 700.0847255 MHz
NUC1 1H
P1 7.40 usec

F2 - Processing parameters

SI 262144
SF 700.0800164 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

10. Elimineerimisprodukti **7** $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter



Current Data Parameters
NAME JH031_tBuOK-reaction_700MHz
EXPNO 12
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140521
Time 12.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPTCI 1H
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.317891 Hz
AQ 1.5729140 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 18.00 usec
TE 293.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0537397 MHz
NUC1 13C
P1 12.40 usec

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 176.0352732 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Jaana Heiter,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Dialküülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaaniderivaatide sünteesimeetodite uurimine,

mille juhendaja on PhD Lauri Toom,

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **01.05.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **29.05.2014**